

ETUDE DE MECANISME DU PHOTOREARRANGEMENT
D'UNE CYCLOHEXENONE β, γ -INSATUREE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences chimiques

par

Béat WINTER

de

Genève

Thèse No 1733

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

ETUDE DE MECANISME DU PHOTOREARRANGEMENT
D'UNE CYCLOHEXENONE β, γ -INSATUREE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences chimiques

par

Béat WINTER

de

Genève

Thèse No 1733

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs K. Schaffner, professeur ordinaire et directeur de thèse, C.W. Jefford, professeur ordinaire et H.-J. Hansen, professeur (Université de Fribourg), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 mars 1976

Le doyen :
Jean Muller

Thèse No 1733

Effectuées de 1971 à 1976, les recherches qui ont conduit à cette thèse ont été dirigées par le professeur Kurt Schaffner dans les laboratoires du Département de chimie organique de l'Université de Genève.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au professeur Kurt Schaffner pour l'intérêt bienveillant qu'il a porté à ce travail et pour les précieux conseils qu'il m'a prodigués.

Ma gratitude s'adresse également aux professeurs C.W. Jefford et H.J. Hansen pour avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie très sincèrement tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail, et en particulier le docteur U. Burger (Département de chimie organique) et Monsieur J.-P. Saulnier pour les expériences de spectroscopie RMN, ainsi que le professeur A. Buchs (Département de chimie physique) pour l'enregistrement des spectres de masse.

Tous mes remerciements vont aussi à Mademoiselle I. Altmeyer pour sa précieuse assistance technique et à Madame C. Baltzinger pour la dactylographie et le dessin des schémas.



A MES PARENTS



TABLE des MATIERES

INTRODUCTION	1
<u>I.- HISTORIQUE ET ETAT ACTUEL DE LA QUESTION</u>	3
I.1.- Historique	3
I.2.- Nature des états excités réactifs	9
I.3.- Données actuelles sur le problème mécanistique ..	14
<u>II.- TRAVAUX PERSONNELS</u>	25
II.1.-Introduction	25
II.2.- Synthèse et dédoublement de <u>59</u>	28
II.3.-Photochimie des composés racémiques	39
a) Irradiation directe de <u>57</u>	39
b) Irradiation directe de <u>59</u>	41
c) Irradiation sensibilisée de <u>59</u>	42

II.4.- Photochimie des composés optiquement actifs	43
a) Irradiation directe de (+)- <u>57</u>	43
b) Irradiation sensibilisée de (-)- <u>59</u>	44
III.- <u>DISCUSSION</u>	45
IV.- <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	48
IV.1.- Méthodes générales	48
IV.2.- Préparations	50
IV.3.- Irradiations	58
a) Irradiation directe de <u>57</u>	59
b) Irradiation directe de <u>59</u>	67
c) Irradiation sensibilisée de <u>59</u>	67
d) Irradiation directe de (+)- <u>57</u>	69
e) Irradiation sensibilisée de (-)- <u>59</u>	69
<u>RESUME</u>	71
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	72

INTRODUCTION.

Au cours des ces dernières années la photochimie des cétones β,γ -insaturées a été l'objet de nombreux travaux [1].

L'intérêt de ces molécules réside dans la présence de deux chromophores distincts. Il fallait ainsi, d'une part, s'attendre aux réactions photochimiques typiques de chacun des chromophores isolés : réduction, isomérisation cis-trans ou cycloaddition $[2 + 2]$ pour l'alcène ; clivage α (type Norrish I), abstraction d'un H en position γ (type Norrish II), décarbonylation ou cycloaddition $[2 + 2]$ pour le carbonyle.

D'autre part, les spectres UV [2] et les propriétés chiroptiques [3] de la plupart de ces cétones témoignent de l'interaction plus ou moins prononcée des deux chromophores (homoconjugaison) : on pouvait donc espérer de nouvelles réactions photochimiques spécifiques, qui ont, en effet, été observées. Ainsi, pour les cétones β,γ -insaturées, l'irradiation directe (état singulet) donne souvent une cétone β,γ -insaturée isomère par migration 1,3 du groupe acyle, et, dans

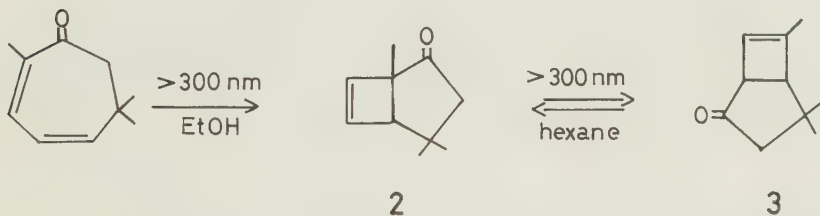
certains cas, des oxetannes résultant d'une cycloaddition [2 + 2] intramoléculaire [4].

L'irradiation sensibilisée (état triplet) provoque en général une isomérisation qui peut être considérée comme un transfert 1,2 ($\alpha \rightarrow \beta$) du groupe acyle avec formation concomitante d'un cyclopropane conjugué par liaison $\alpha \rightarrow \gamma$.

I.- HISTORIQUE ET ETAT ACTUEL DE LA QUESTION.

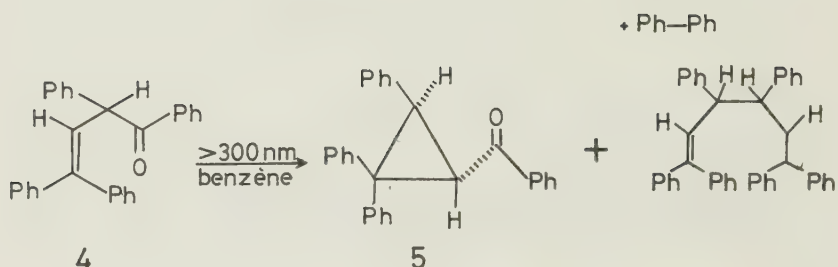
I.1.- Historique.

La première observation d'un réarrangement photochimique d'une cétone β,γ -insaturée (i.e. $2 \rightleftharpoons 3$) a été faite par Büchi et Burgess [5] lors de la photolyse de l'eucarvone 1 :



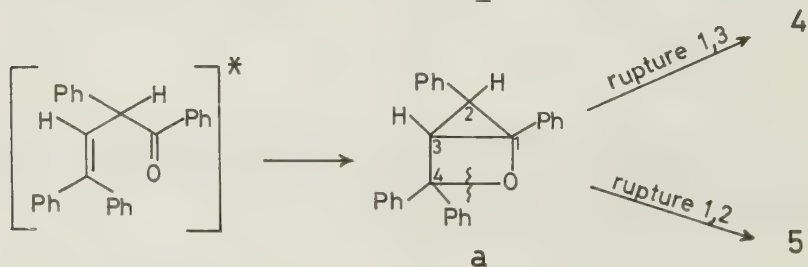
Par la suite, de nombreux réarrangements similaires furent observés, surtout sur des cétones cycliques [6], et plus rarement sur des cétones acycliques [7].

En 1966 Tenney, Boykin et Lutz [8] rapportèrent la réaction photochimique inédite de la cétone β,γ -insaturée 4 :



Ils démontrèrent que le réarrangement 4 → 5 avait lieu par migration 1,2 du groupe benzoyle et non pas du phényle.

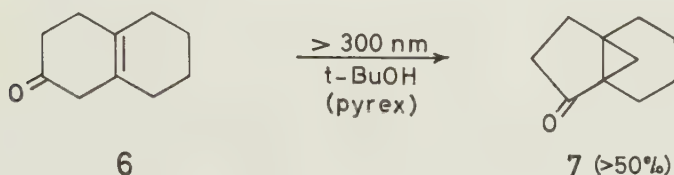
Par analogie avec la photocyclisation connue de cétones γ,δ -insaturées en bicyclotétrahydropyranes isomères [9], ces auteurs postulèrent la formation intermédiaire d'une oxabicyclo [2,1,0] pentane, capable de se décomposer par tautomérisation de valences, soit avec rupture de la liaison 1,3 pour régénérer 4, soit avec rupture de la liaison 1,2, présumée plus faible, pour donner le produit 5 :



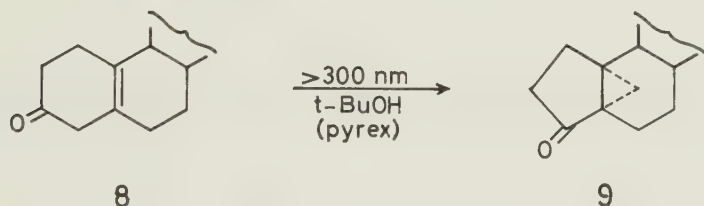
Cependant, la formation importante de produits de dimérisation suggérerait la possibilité d'un autre mécanisme, exclusif

ou concurrent, de recombinaison de radicaux, de façon concertée ou du moins en cage de solvant.

En 1967, Williams et Ziffer [10] observèrent un réarrangement similaire d'une cétone β,γ -insaturée cyclique :

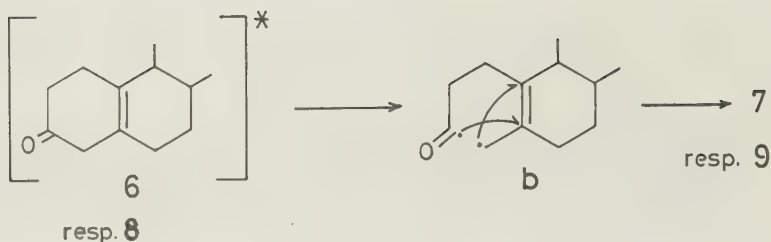


L'application de la même réaction à un stéroïde [11] ne donna qu'un seul des deux stéréoisomères possibles a priori :



Cette réaction fut inhibée en présence de pipérylène ($E^T = 57 \text{ kcal/mole}$) indiquant la possibilité d'un intermédiaire à l'état triplet.

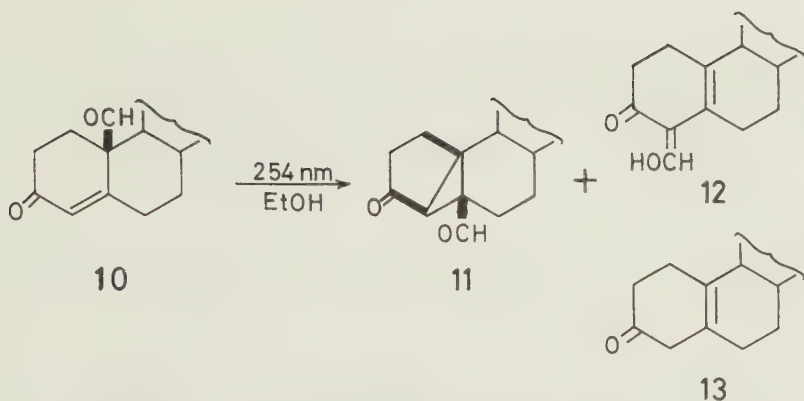
Discutant le mécanisme de ces transformations, les auteurs sus-nommés jugèrent tout d'abord probable que la réaction procédât via un clivage en α du carbonyle :



Dans le but d'intercepter un intermédiaire diradicalaire possible b, l'irradiation fut effectuée en présence d'une oléfine (cyclohexène ou 2-méthyl-butène), mais aucun nouveau photoproduit ne fut détecté [12]. Ils conclurent que l'intermédiaire ne semblait pas avoir les caractéristiques d'un diradical de longue durée de vie. Bien que ne disposant pas de preuves que la réaction fût concertée, ils suggérèrent néanmoins que l'état de transition requérait une géométrie particulière pour tenter d'expliquer la formation exclusive de l'isomère α -cyclopropylique 9.

Le problème mécanistique soulevé par ces deux réactions est resté sans réponse jusqu'ici et se trouve à l'origine du présent travail.

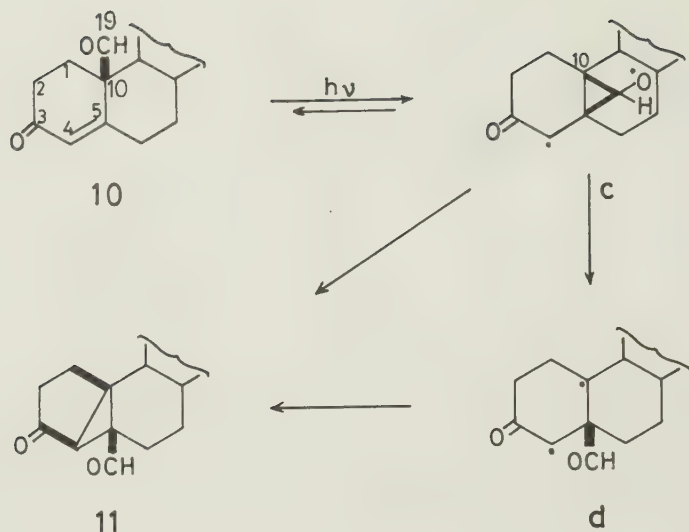
Par ailleurs Poel, Wehrli, Schaffner et Jeger [13a] avaient découvert déjà auparavant le même type de réarrangement, ie. 10 $\rightarrow$ 11 (en concurrence avec d'autres processus), en irradiant une γ -aldéhydo-cétone α,β -insaturée :



Ils avaient démontré que les transformations de **10** en **11** et **12** avaient lieu par migration intramoléculaire du groupe formyle, et par conséquent, qu'il n'y avait pas recombinaison de radicaux libres, bien que l'isolation d'un produit de décarbonylation (**13**) en indiquât la présence.

En outre, l'inhibition de la réactivité et de la phosphorescence de **10** par 0,1 M de naphthalène à 77°K suggérait que les processus photochimiques primaires avaient pour origine un état excité triplet.

Pour le réarrangement **10** → **11**, ces chercheurs [13b] proposèrent le mécanisme suivant : formation d'une liaison entre le carbone β du système énone et le carbone de l'aldéhyde (→ intermédiaire **c**), puis rupture d'une des liaisons du diradical cyclopropylique pouvant soit régénérer le produit de départ, soit conduire au produit **11**, éventuellement via l'intermédiaire **d** :



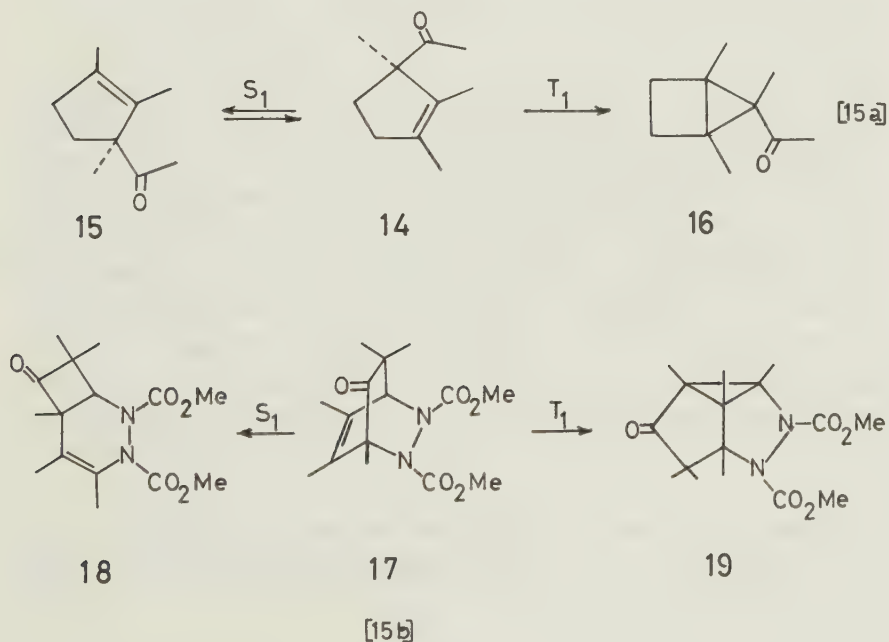
Le stade photochimique primaire (10 → intermédiaire c) se rattachait au processus initial analogue postulé pour les réarrangements photochimiques de cétones α,β -insaturées comportant un système π en position δ [14].

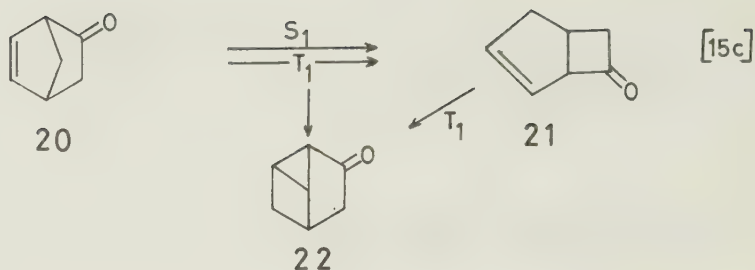
Toutefois, la discussion n'écartait pas la possibilité que la transformation 10 → 11 fût concertée, soit entièrement, à partir de l'état excité réactif de 10, soit partiellement à partir du diradical intermédiaire c ; ce dernier processus (ouverture de l'intermédiaire cyclopropylique et fermeture au cyclopropane final) pouvait être regardé formellement comme une substitution nucléophile SN_2 d'un radical sur le carbone C-10 avec inversion de la configuration (l'analogie avec un mécanisme SN_2 paraît compatible avec la capacité nucléophile d'un tel radical). De plus, cette possibilité d'un processus

concerté était en accord avec l'issue stéréochimique souvent univoque observée lors de transformations analogues de divers autres systèmes [14b-q].

I.2.- Nature des états excités réactifs.

Trois groupes de recherche [15] ont initialement mis en évidence la divergence des réarrangements photochimiques typiques des cétones β,γ -insaturées selon le mode d'excitation : migration allylique 1,3 du groupe acyle sous irradiation directe, contre migration 1,2 du groupe acyle avec formation d'un cyclopropane sous irradiation sensibilisée :





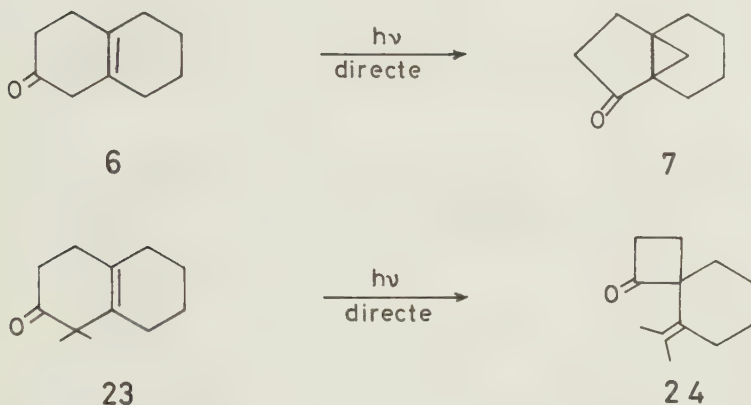
Cette sélectivité, basée sur la multiplicité de spin de l'état excité, a été maintes fois observée par la suite et a conduit à admettre que le croisement intersystème était peu efficient dans ces types de composés. Cependant, la généralité de ce comportement et la nature précise des états excités réactifs font encore l'objet de discussions.

En effet, le dernier exemple illustre un des types d'exceptions trouvées : migration acyle 1,3 sous irradiation sensibilisée [16].

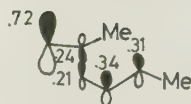
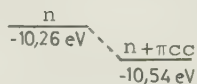
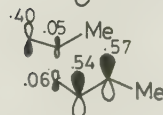
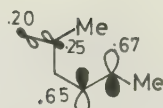
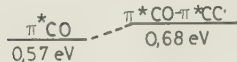
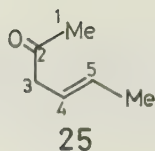
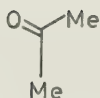
L'autre type d'exception (migration acyle 1,2 et formation du cyclopropane sous irradiation directe) est connue depuis les premières observations du réarrangement [8, 12, 13, 14f] ; d'après Houk [17], ce comportement se rencontre surtout parmi les cétones β,γ -insaturées qui sont en même temps des cétones α,β -insaturées, ce qui facilite le croisement intersystème [14f, g, 18], et dans les 3-cyclohexénones, où la liaison C-1-C-2 n'est pas favorablement alignée pour une interaction hyperconjugative avec l'orbitale π de l'oléfine [12, 19].

Dans ce dernier cas, il a été suggéré [20] que des substituents méthyles sur le C-2 accroissent sensiblement la vitesse

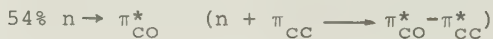
du clivage α par rapport au croisement intersystème, et rétablissent ainsi un comportement sélectif :



Par le calcul, Houk et ses collaborateurs [17] ont donné un exposé intéressant de l'origine possible de cette sélectivité : les deux orbitales moléculaires occupées les plus hautes (HOMO) et les deux orbitales moléculaires vacantes les plus basses (LUMO) de la E-4-hexène-2-one 25 (pour une géométrie approchant celle du chromophore de la bicyclo[2.2.2.]octénone) ont été calculées par combinaison linéaire des orbitales π_{CC} et π_{CC}^* du E-2-butène et des orbitales n et π_{CO}^* de l'acétone :



La configuration des premiers états excités résulte de la combinaison linéaire des configurations mono-excitées (interaction de configuration) en fonction d'une minimalisation de l'énergie. Ainsi, le calcul montre que le premier état singulet se compose principalement des configurations suivantes :



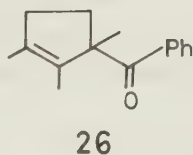
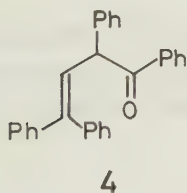
et le premier état triplet surtout de la configuration ci-après :



En examinant dans le schéma précédent le changement des coefficients des orbitales entre l'état fondamental et un des états excités, le réarrangement probable des liaisons dans l'état excité considéré peut être prédit. Ainsi, pour le premier état singulet, on constate un affaiblissement de la liaison en α et la création d'une orbitale liante entre C-2 et C-5 (migration 1,3 favorisée).

Pour le premier état triplet, c'est la liaison C-4-C-5 qui est affaiblie (isomérisation cis-trans favorisée) et une orbitale liante s'établit entre C-2 et C-4 (migration 1,2 favorisée).

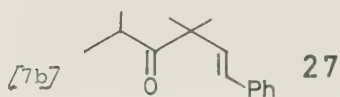
La validité de cette attribution du premier état triplet des cétones β,γ -insaturées apparaît dans les observations suivantes : 4 [8] (voir p. 4) fournit un produit de réarrangement typique de l'état triplet, ce qui n'est pas le cas de 26 [21] :



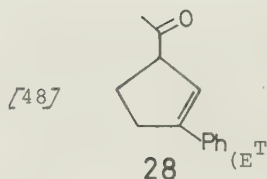
Cette divergence peut s'expliquer par la localisation différente de l'énergie triplet (E^T) dans les deux molécules ; en effet, la phosphorescence de 26 est en tous points comparable à celle de l'acétophénone, c'est-à-dire que la double liaison du cyclopentène n'influence pas le premier état triplet de nature essentiellement carbonyle. Par contre, l' E^T du chromophore diphenyl-éthylénique isolé est de plus de 10 kcal/mole

inférieure à celle de l'acétophénone, ce qui confère probablement à 4 un caractère $\pi-\pi^*$ marqué de la configuration du premier état triplet.

De même, on peut voir dans les exemples de Dauben [7b] et de Larsson [48], une confirmation chimique de la nature $\pi-\pi^*$ du premier état triplet des cétones β,γ -insaturées :



sensibilisateur :
1-acétonaphtone (E^T : 56 kcal/mole)



sensibilisateur :
cétone de Michler (E^T :61 kcal/mole)
(E^T : 59 kcal/mole, déterminée par phosphorescence).

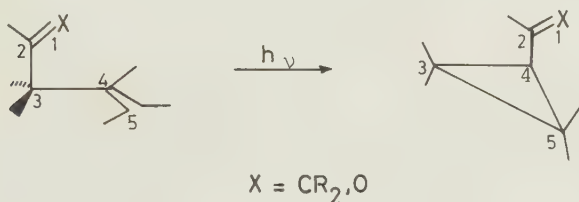
En effet, les cétones 27 et 28 subissent le réarrangement ODPM même en présence de sensibilisateurs dont l'énergie triplet est certainement trop basse pour exciter l'état $n \rightarrow \pi^*$.

I.3.- Données actuelles sur le problème mécanistique.

Plusieurs travaux [15a] [22] [23] ont établi la nature concertée du photoréarrangement singulet des cétones β,γ -insaturées : la migration allylique du groupe acyle peut être considérée comme un transfert sigmatropique suprafacial 1,3

permis par les règles de symétrie des orbitales [24].

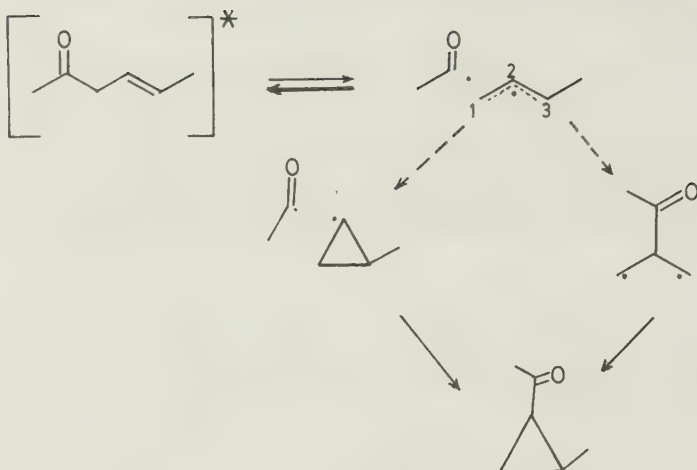
Par contre, la question du déroulement détaillé du réarrangement triplet est encore débattue. Givens et Oettle [25] ont les premiers relevé l'analogie formelle de cette photoisomérisation avec celle des diènes 1,4 décrite par Zimmerman [26] en termes de réarrangement divinylméthane ou di- π -méthane :



Conséquemment, quand $X = O$, Dauben [7b] nomma ce réarrangement oxa-di- π -méthane (ODPM).

Comme nous l'avons vu plus haut, le réarrangement ODPM a donné lieu à deux types contradictoires d'hypothèses mécanistiques : mécanismes par étapes et mécanismes concertés.

Parmi la première catégorie, le clivage initial en α de la cétone (voir p. 6), formant une paire de radicaux, semble a priori le moins probable :

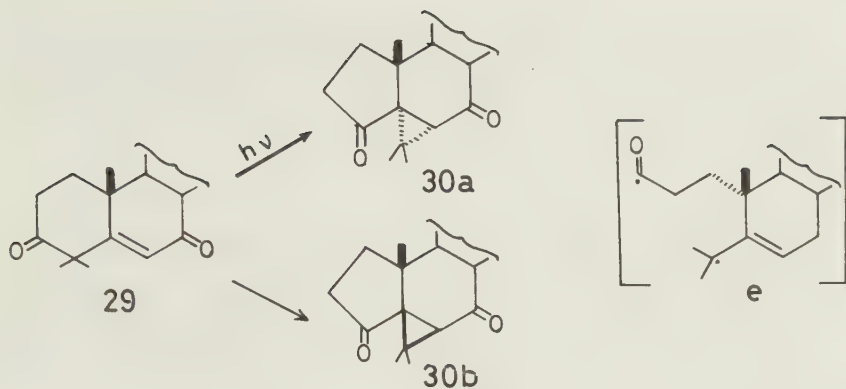


En effet, d'un point de vue énergétique, la recombinaison avec l'atome central (C-2) d'un système allylique, ou le réarrangement d'un radical allylique en radical cyclopropylique, n'apparaissent pas comme des processus favorables :

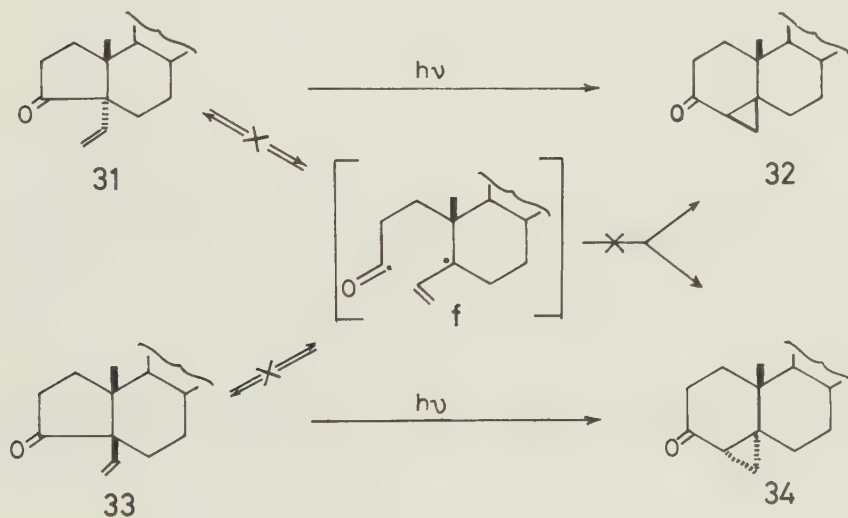


Effectivement, plusieurs expériences ont démontré l'impérance d'un tel mécanisme [13b, 23, 28, 29, 30].

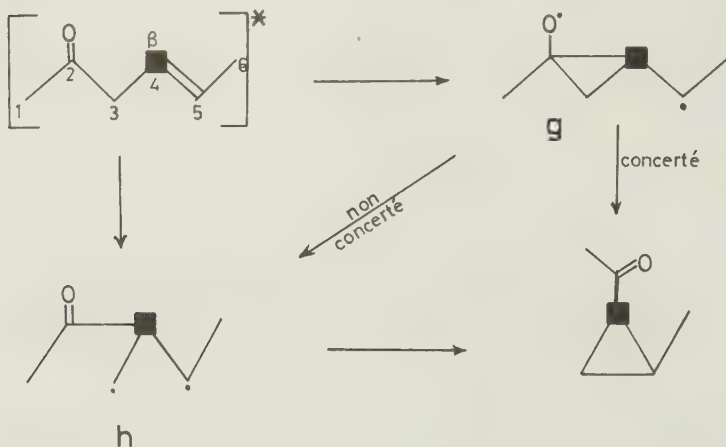
Citons l'irradiation du stéroïde 29, qui a donné en majeure partie le produit 30a, alors que, sur la base de modèles moléculaires, la cyclisation en 30b devrait être nettement favorisée si l'on postulait l'intervention du diradical intermédiaire e [29] :



De même, l'absence totale de photoépimérisation et l'observation de produits différents lors de l'irradiation sensibilisée des stéroïdes **31** et **33** excluent l'intervention d'un diradical intermédiaire **f** issu d'un clivage en α [30] :



L'autre mécanisme par étapes proposé [7b, 13b, 25] fait intervenir la formation initiale d'une liaison entre le carbonyle et le carbone β , suivie d'un réarrangement, concerté ou non :



Le premier stade de ce mécanisme s'accorde bien avec les calculs de Houk [17] sur le modèle de la E-4-hexène-2-one (voir p. 11) : en effet, la configuration du premier état triplet semble en faveur de l'établissement d'une interaction liante entre C-2 et C-4, pouvant conduire au diradical **g**.

Par ailleurs, la durée de vie d'un intermédiaire de type **g** est probablement très courte, si l'on se réfère aux travaux de De Puy [31] sur les radicaux cyclopropoxyliques.

Notons que dans le cas d'un réarrangement concerté de **g**, la géométrie de l'état de transition devrait être comparable à celle des dérivés bicyclobutanes isolés aussi bien en série

décalinique que stéroïdique [32] :



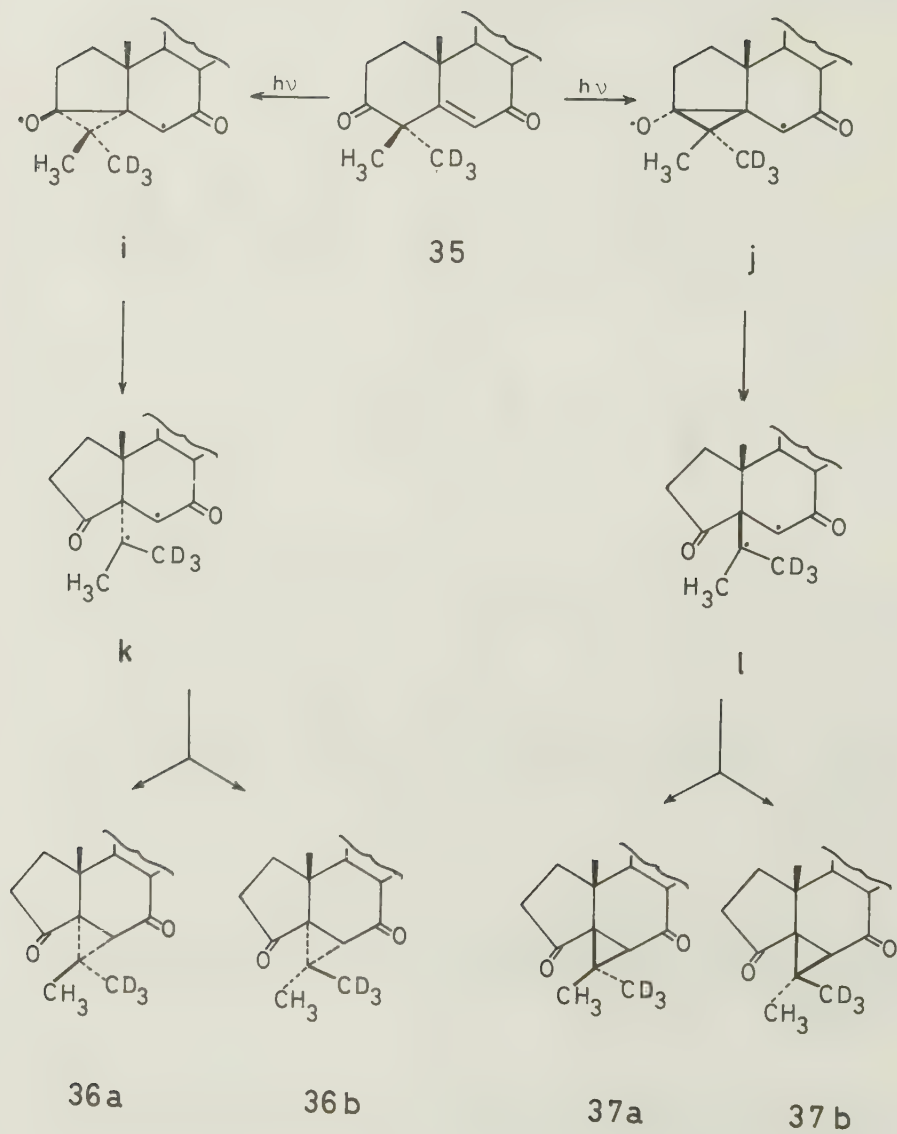
Enfin, l'intermédiaire h pourrait être formé directement par un processus concerté, dont l'état de transition aurait une géométrie correspondant à celle de l'intermédiaire g :



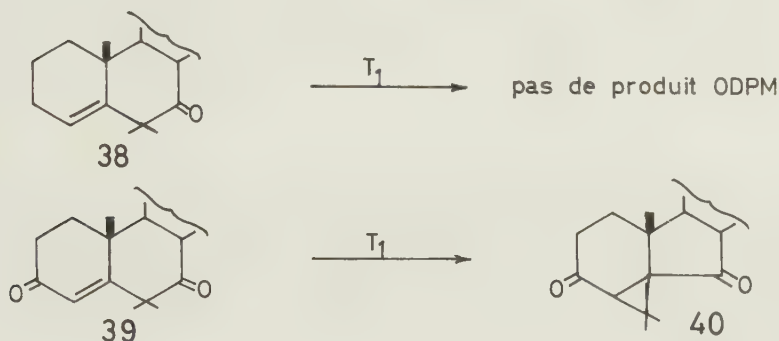
La démonstration chimique du mécanisme par étapes décrits ci-dessus s'appuie principalement sur les résultats d'une seule expérience : l'irradiation directe de 35 a donné, après plus de 30% de conversion, les produits 36 et 37 épimérisés en C-4, alors que dans les mêmes conditions, aucune épimérisation n'était détectée ni dans le produit de départ, ni dans les produits formés [29] (voir schéma page suivante).

Seuls des intermédiaires diradicalaires de type k et l où le radical isopropyle jouit de libre rotation autour de la liaison angulaire, permettent d'expliquer cette épimérisation.

Il a été objecté [23] que des facteurs secondaires inhérents aux composés examinés comme, par exemple, le groupe méthyle axial et la rigidité des systèmes stéroïdiques ou la



présence d'une insaturation supplémentaire, pourraient exercer une influence considérable sur le déroulement de la réaction. Les deux exemples suivants [33] illustrent peut être un de ces effets :



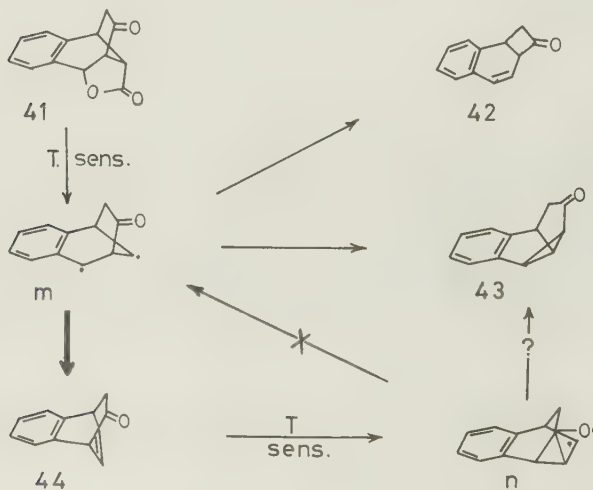
Si l'on admet que l'augmentation de réactivité induite par le groupe 3-oxo ne provient pas seulement d'une différence dans les niveaux d'énergie relatifs des deux chromophores, et (ou) d'un croisement intersystème facilité, mais aussi de la promotion d'intermédiaires diradicalaires, stabilisés par résonance, la généralité des conclusions tirées de l'exemple 35 s'en trouve diminuée.

Néanmoins, vu l'issue stéréochimique souvent univoque du réarrangement ODPM, de nombreux auteurs avaient postulé la mise en jeu d'un mécanisme entièrement concerté. En effet, les transformations observées correspondaient à des cycloadditions $\sigma_a^2 + \pi_a^2$ ou $\sigma_s^2 + \pi_s^2$ de la liaison en α du carbonyle sur la double liaison ou, en tenant compte des électrons π du carbonyle, à une cycloaddition $\pi_a^2 + \sigma_a^2 + \pi_a^2$, tous processus permis à l'état excité [1a] :



Notons cependant l'objection que fit Dauben [7b] à un processus de ce type : puisqu'un réarrangement synchronisé doit s'effectuer sans changement de la multiplicité, le produit doit être formé à l'état triplet, ce qui paraissait énergétiquement défavorable.

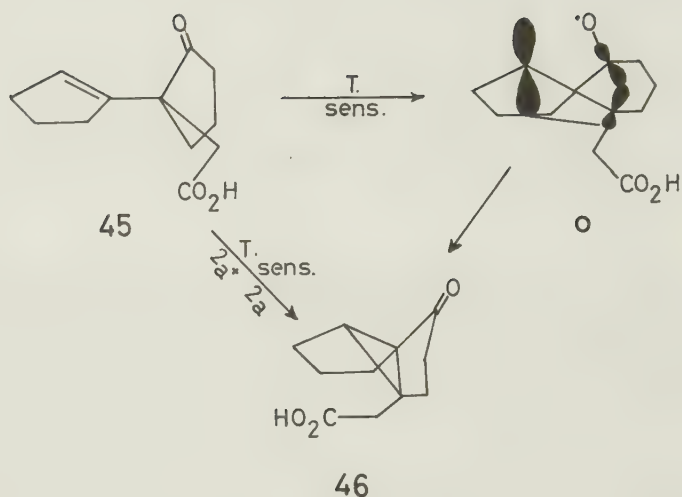
Givens et ses collaborateurs [28], d'autre part, avaient cru avoir définitivement démontré que le réarrangement ODPM devait s'effectuer selon un processus concerté, par l'expérience suivante :



La photodécomposition de la lactone 41 avait conduit aux produits 42 - 44, dont la formation pouvait se dériver d'un intermédiaire commun m, photoproduit primaire diradicalaire à l'état triplet. Or précisément la cyclobutanone 42 manquait parmi les produits de l'irradiation sensibilisée de 44, excluant un intermédiaire commun m pour les deux réactions.

Pour le réarrangement sensibilisé de 44 en 43, un mécanisme par étapes du type ODPM fut donc écarté par ces auteurs avec l'argument suivant : si le diradical n était un intermédiaire sur la route du réarrangement, le diradical m, d'énergie moindre, devrait nécessairement y être aussi, et le produit 42 aurait dû être formé. Une telle conclusion néglige la possibilité que l'intermédiaire m, bien que sans doute très proche de l'hypersurface de la réaction $[1a]$, soit évité par un processus synchronisé d'ouverture-fermeture anti-disrotatoire reliant directement l'intermédiaire n au produit 43 [48].

De même, plus récemment, le résultat du réarrangement triplet 45 $\rightarrow$ 46 [23] a été regardé comme la confirmation d'une cycloaddition $\sigma_a^2 + \pi_a^2$, bien que les contraintes structurales du composé ne permissent aucune autre issue stéréochimique, que le processus fut totalement concerté ou qu'il passât par l'intermédiaire o (voir schéma page suivante).

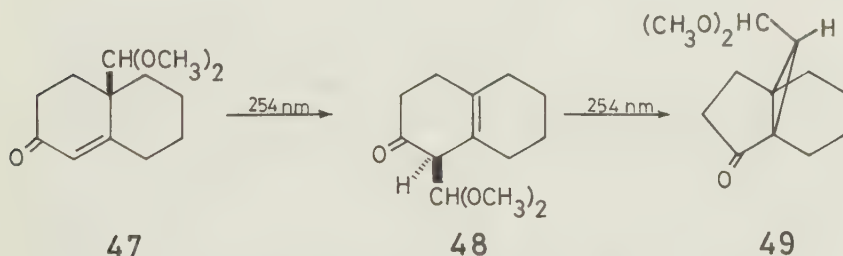


En définitive, mis à part l'exemple 35 (voir p. 19), la plupart des réarrangements ODPM dont les conséquences stéréochimiques ont été analysées, sont compatibles, soit avec l'un des processus concertés cités plus haut (ou les deux en concurrence), soit avec un processus par étapes de type ODPM comprenant le réarrangement stéréospécifique d'un intermédiaire diradicalaire, sans qu'il soit possible, jusqu'à présent, de nettement discriminer l'un de l'autre [30].

II.- TRAVAUX PERSONNELS.

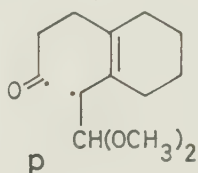
II.1.- Introduction.

Dans le but d'établir cette distinction, nous avons tout d'abord projeté d'étudier le comportement d'un système dérivé du composé 6 (voir p. 5), la cyclohexénone β,γ -insaturée 48 comportant un centre asymétrique en α , que Gloor [19] avait récemment isolée lors de l'irradiation spécifique dans la bande $\pi \rightarrow \pi^*$ de la cétone α,β -insaturée 47 :



L'examen du destin stéréochimique d'un des énantiomères de 48, lors du réarrangement ODPM en 49 devait nous permettre d'établir, premièrement, si un intermédiaire diradicalaire de

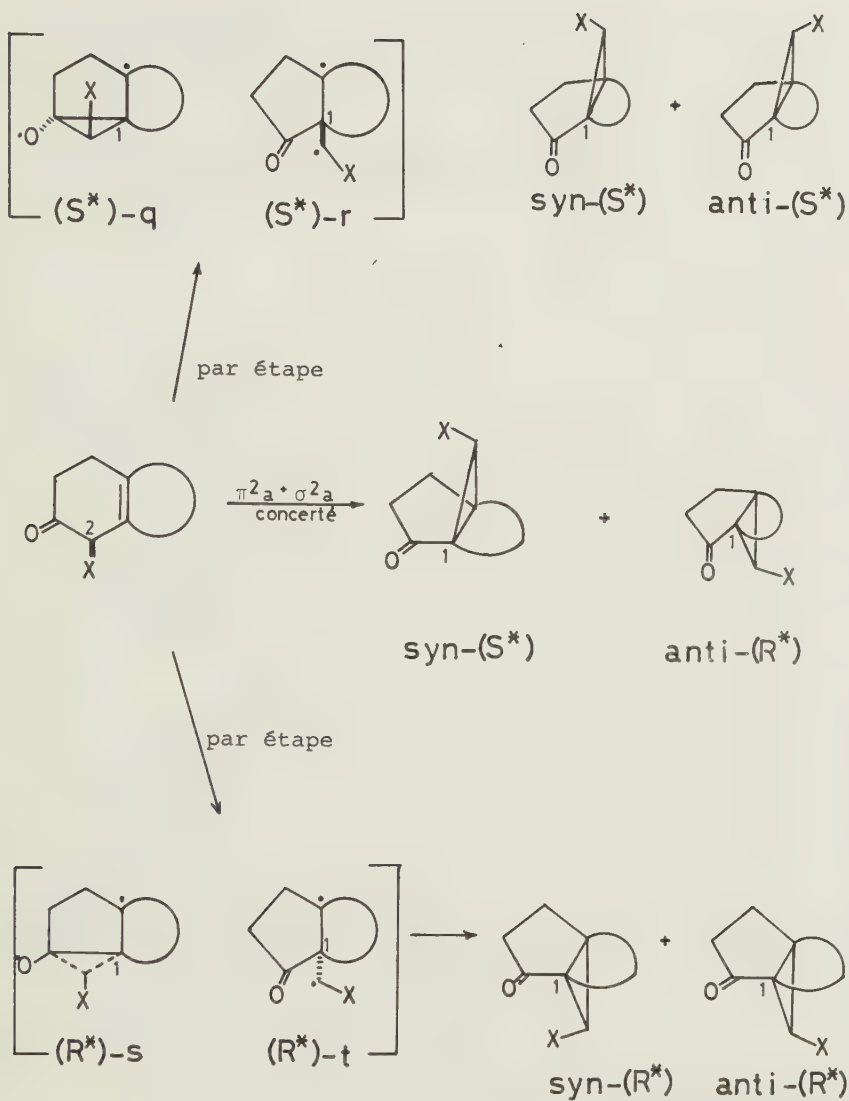
type p était formé ou non par clivage α : un tel intermédiaire, symétrique par rapport au plan qui le contient, conduirait à une racémisation non seulement des produits de réarrangement, mais aussi du produit de recombinaison possible.



Deuxièmement, au cas où la pureté énantiomérique serait conservée au cours du réarrangement, la chiralité des produits nous autoriserait de faire un choix entre un mécanisme entièrement concerté, dont le résultat peut être prédit par les règles de Woodward et Hoffmann [24], et un mécanisme par étapes de type ODPM, dont l'issue stéréochimique n'est pas liée au contrôle par la symétrie des orbitales (voir schéma page suivante).

En effet, un réarrangement concerté d'un système du type 48, avec inversion de la configuration au niveau du C-2, devrait donner syn-(S*) et anti-(R*), c'est-à-dire deux diastéréoisomères dont la configuration absolue du C-1 serait opposée.

Par contre, un réarrangement par étapes via les intermédiaires q et/ou r (ou s et/ou t) produirait syn-(S*) et anti-(S*) (ou syn-(R*) et anti-(R*)), c'est-à-dire deux diastéréoisomères de même configuration absolue au niveau du C-1, indépendamment du déroulement détaillé de cette voie.

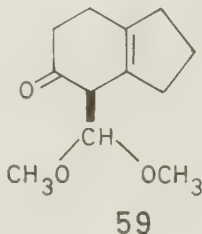
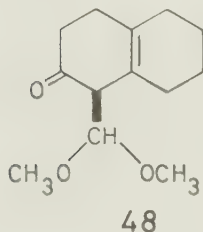


* Note : Les configuration absolues en C-1 des intermédiaires et des produits sont arbitraires.

Une concurrence des deux routes par étapes se traduirait par une diminution de la pureté énantiomérique dans les produits ; à l'extrême, un réarrangement via les intermédiaires (S*)-q et/ou r et (R*)-s et/ou t dans le rapport 1/1 conduirait à une racémisation totale des produits, indiscernable d'un mécanisme impliquant l'intermédiaire p.

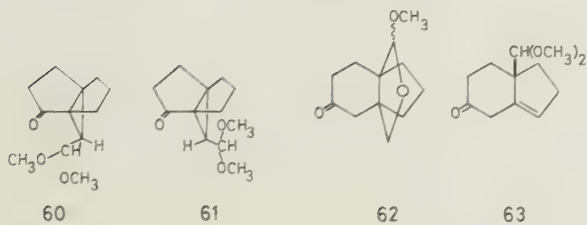
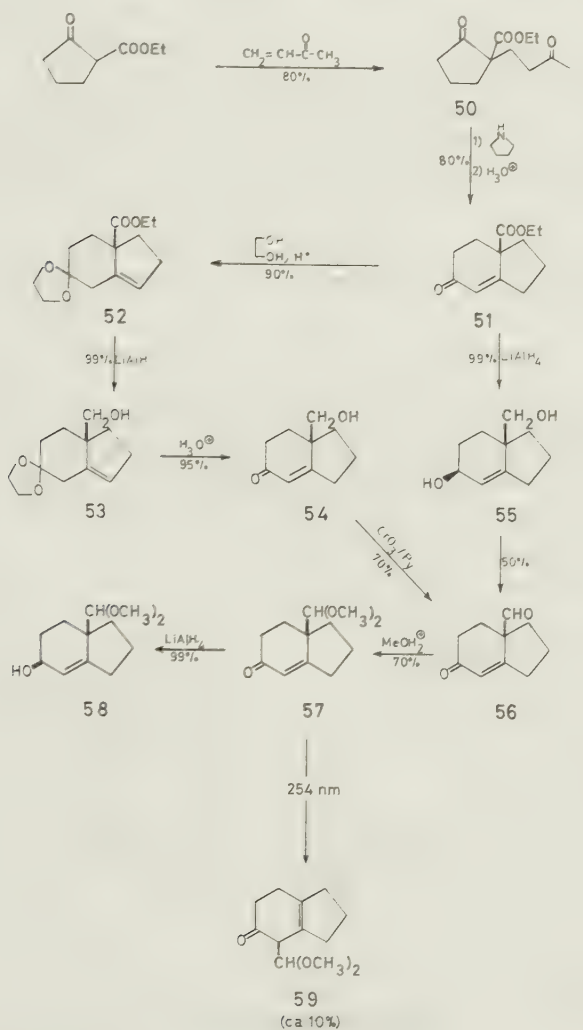
II.2.- Synthèse et dédoublement de 59.

Après avoir vainement essayé de dédoubler 48 à certaines étapes de sa synthèse, nous nous sommes attachés à la synthèse et au dédoublement du composé homologue 59 :



Cette fois, nos tentatives de séparation des énantiomères ont abouti à un succès relatif. Mais il convient de remarquer à cet endroit que même une résolution partielle de la cétone 59 satisfait entièrement les conditions de l'étude que nous nous sommes proposée. De plus, la présence de deux énantiomères facilite la détermination de la pureté énantiomérique par la méthode spectroscopique (vide infra).

La synthèse de **59** a été effectuée à partir du 5-oxo-5,6,7,8-tétrahydroindane-8-carboxylate d'éthyle **51** connu [34], selon des méthodes déjà décrites [35] :

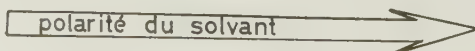
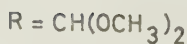
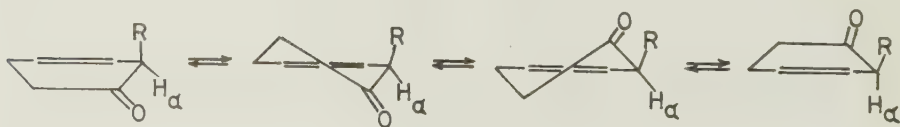


La situation conformationnelle de 59 transparait de l'analyse des spectres RMN et UV en fonction de la polarité du milieu :

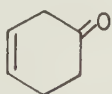
RMN (δH_α)	2.95 ppm (CCl_4)	3.12 ppm ($CDCl_3$)	
UV λ_{max} (ϵ)	Hexane	Méthanol	Trifluoroéthanol
	283 nm (168)	306 nm (770)	328 (1640)
	213 nm (2570)	233 nm (3 100)	240 nm (6 800)
	213 nm (2570)	208 nm (3600)	

Le déblindage du proton α en RMN [36] et l'augmentation de la longueur d'onde et de l'intensité de l'absorption en UV [2] sont parallèles à l'accroissement de la polarité du solvant et reflètent apparamment l'équilibre conformationnel suivant :

"bateau"	"demi-chaise"	"demi-chaise"	"bateau"
R axial	R pseudo axial	R pseudo équatorial	R équatorial
H_α équatorial	H_α pseudo équatorial	H_α pseudo axial	H_α axial



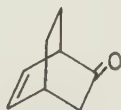
L'influence de la conformation des 3-cyclohexénones sur les propriétés d'absorption en UV est montrée par les exemples ci-dessous, où l'on note que la conformation des cétones bicycliques pontées est fixée dans la forme "bateau" :



Solvant : cyclohexane

$\lambda_{\max}$ (ϵ) : 270 nm (110)

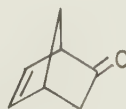
Référence : [2b]



isooctane

296 nm (192)

[3b]

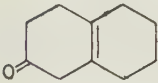
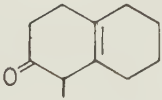
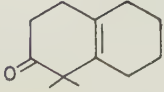
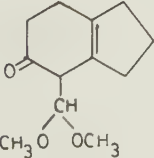


isooctane

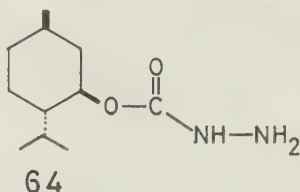
307 nm (277)

[3b]

Enfin, le tableau suivant illustre l'effet sur les spectres d'absorption UV de la substitution en C- α de quelques 3-cyclohexénones apparentées :

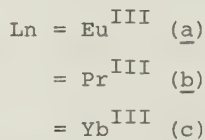
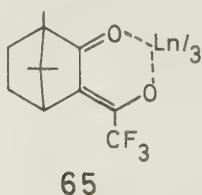
Substitution sur le carbone α :	
Symétrique	Dissymétrique
 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 281 \text{ nm (38)}$ [10]	
$\lambda_{\max}^? = 285 \text{ nm (19)}$ [20]	 $\lambda_{\max}^? = 283 \text{ nm (70)}$ [20]
 $\lambda_{\max}^? = 270 \text{ nm (55)}$ [20]	 $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}} = 306 \text{ nm (770)}$ $\lambda_{\max}^{\text{Hex.}} = 283 \text{ nm (168)}$ 59

Le dédoublement partiel de 59 a été finalement obtenu par une résolution incomplète au niveau du composé 51, selon la méthode de Woodward, Kohman et Harris [37], améliorée par Touboul et Dana [38], utilisant le N-amino-carbamate de (-)-menthyle 64 ((-)-menthydrazide) comme agent chiral :



La séparation partielle des hydrazones diastéréoisomères a été effectuée par cristallisation fractionnée.

Les puretés énantiomériques ont été déterminées par résonance magnétique nucléaire (RMN) en présence de trois cations paramagnétiques différents reliés à un anion chiral ("chiral shift reagent") : les tris[3-(trifluorométhylhydroxy-méthylène)-d-camphorates] de l'euporium III, (65a) du praséodyme III (65b) et de l'ytterbium III (65c) [39a] :



Le tableau I indique les résultats obtenus pour différents composés lors du déplacement des signaux de protons ou groupes de protons en présence des différents réactifs.

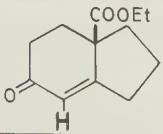
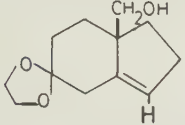
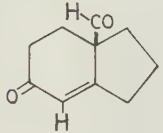
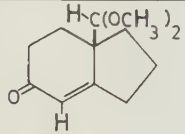
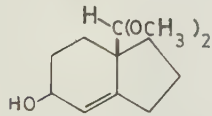
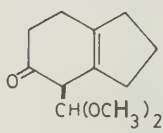
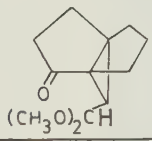
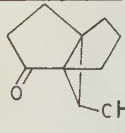
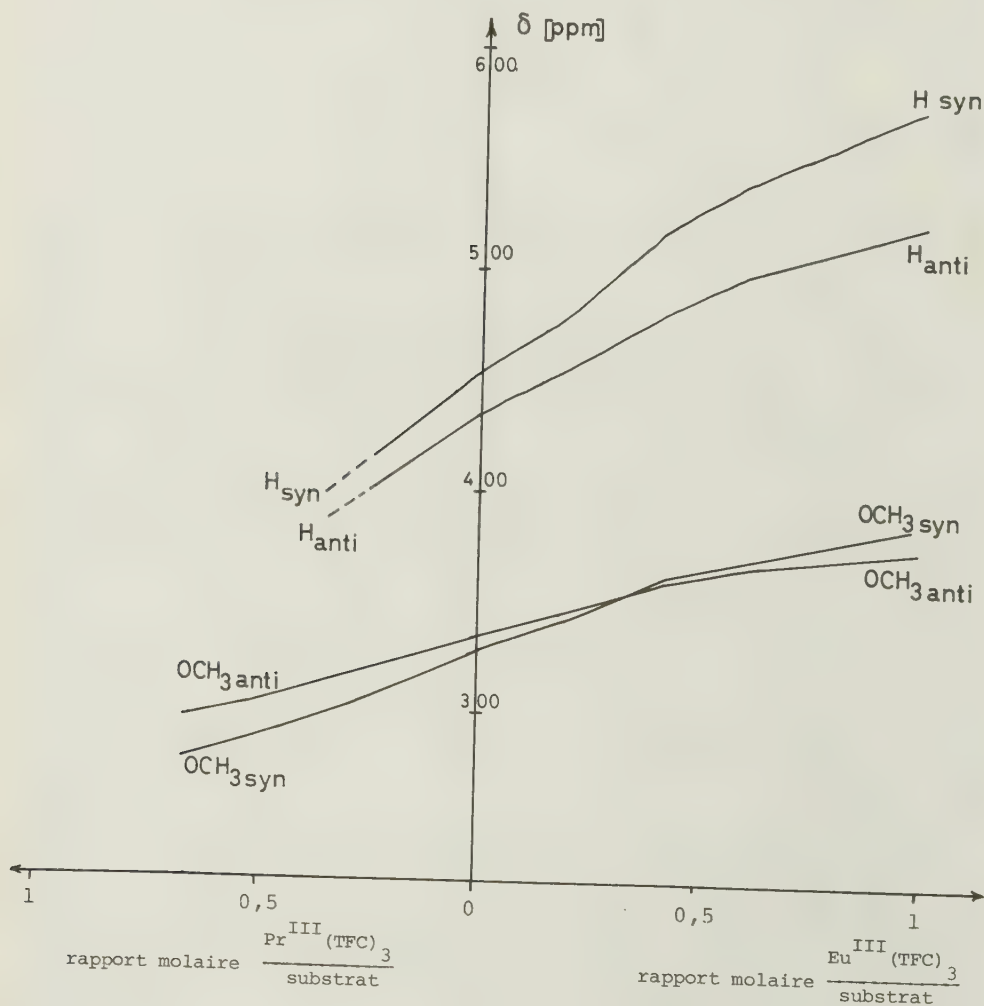
Composé et proton(s) dédoublé(s).	Agent parama- gnétique chiral*	$(\Delta\Delta\delta)_{\max}$
 <u>51</u>	<u>65b</u>	0.04 (signal élargi)
 <u>53</u>	<u>65a</u> <u>65b</u>	0.12 0.09
 <u>54</u>	<u>65a</u> <u>65b</u>	---- ----
 <u>57</u>	<u>65a</u> <u>65b</u> <u>65c</u>	---- ---- 0.07 (signal élargi)
 <u>58</u>	<u>65b</u>	0.2
 <u>59</u>	<u>65a</u> <u>65b</u> <u>65c</u>	0.08 0.06
 <u>60 (syn)</u>	<u>65a</u> <u>65b</u>	0.12 0.12
 <u>61 (anti)</u>	<u>65a</u> <u>65b</u>	0.12 0.12

Tableau I. Différence maximale des déplacements chimiques $(\Delta\Delta\delta)_{\max}$ observés pour chaque paire d'énantiomères (à 100 MHz).

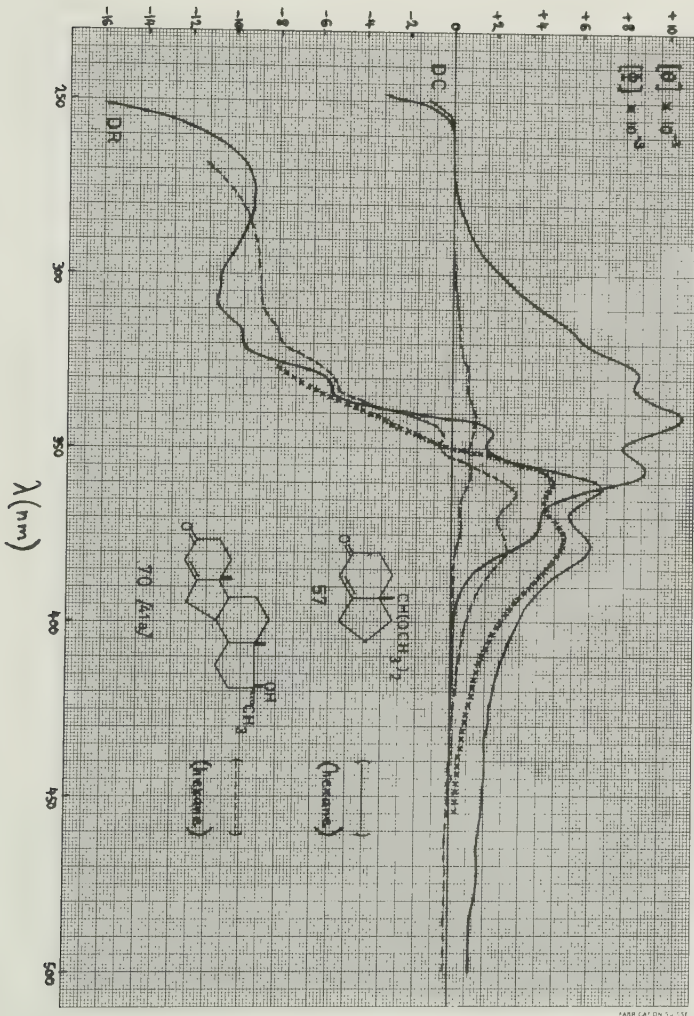
* Concentrations de 65a,b,c = 0.13 mole/l (60 mg/0,5 ml, CDCl_3). Rapport molaire 65a,b,c/substrat = 4/5

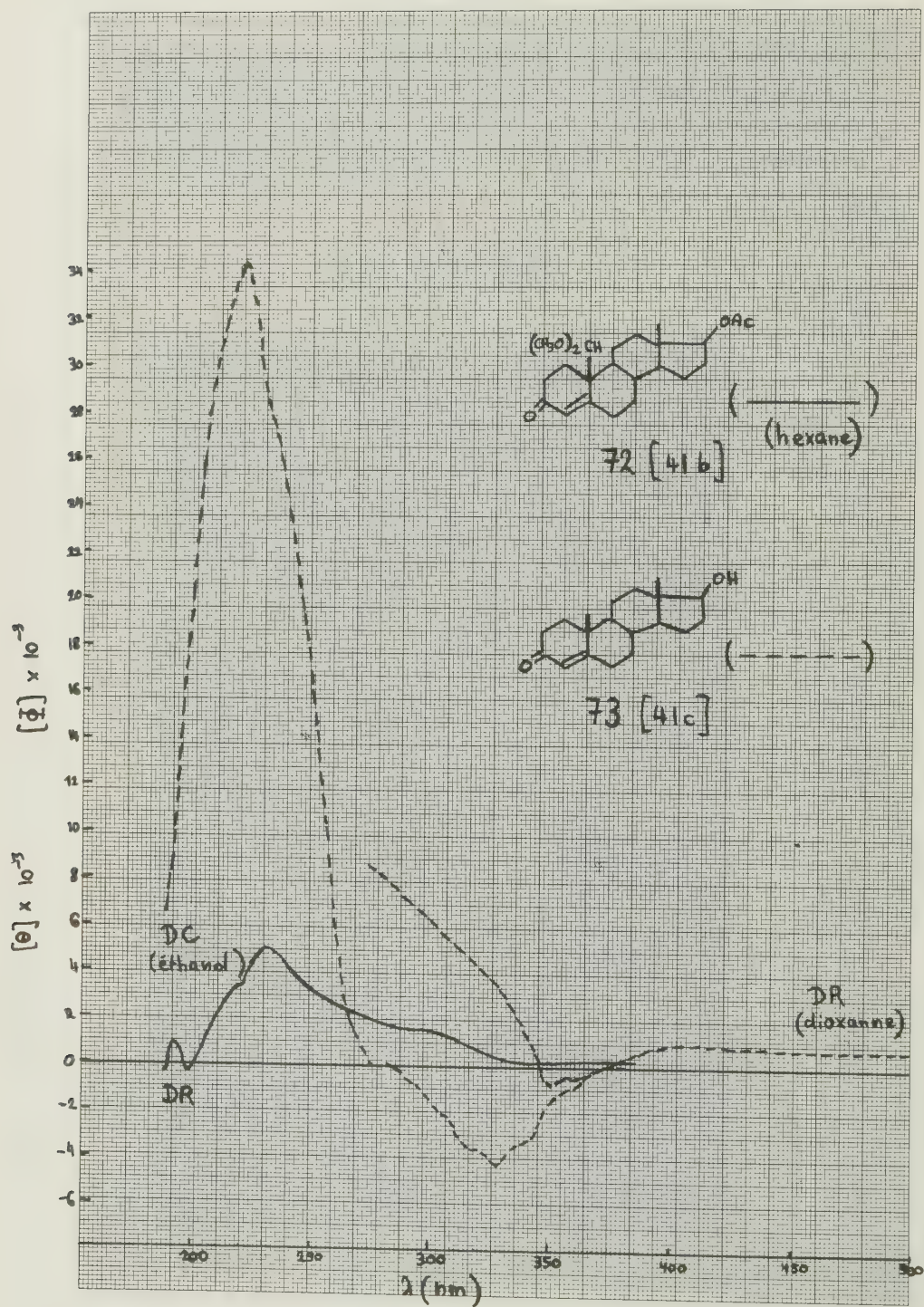
Nous avons pu constater que l'effet des ions paramagnétiques est plus intense sur les protons du groupe diméthoxy-méthyle de 60 (syn) que de 61 (anti), conformément à la localisation préférée de ces ions dans le voisinage d'atomes pourvus de paires d'électrons libres [39b] :



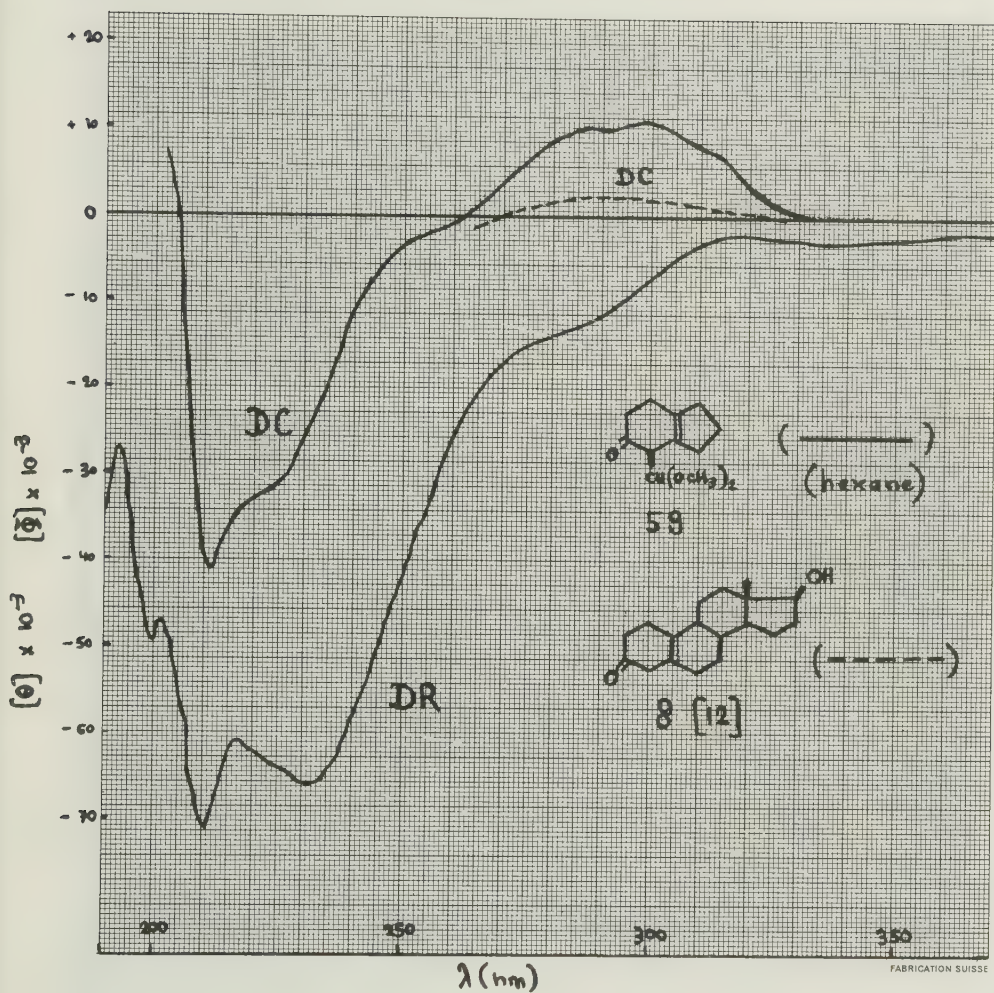
L'assignation des configurations absolues a été basée sur les spectres de dispersion rotatoire optique (DR) et de dichroïsme circulaire optique (DC), en vertu des règles des octants [3b, 40], et par comparaison avec des substances de référence :

1) Cyclanones $\alpha\beta$ -insaturées [40].



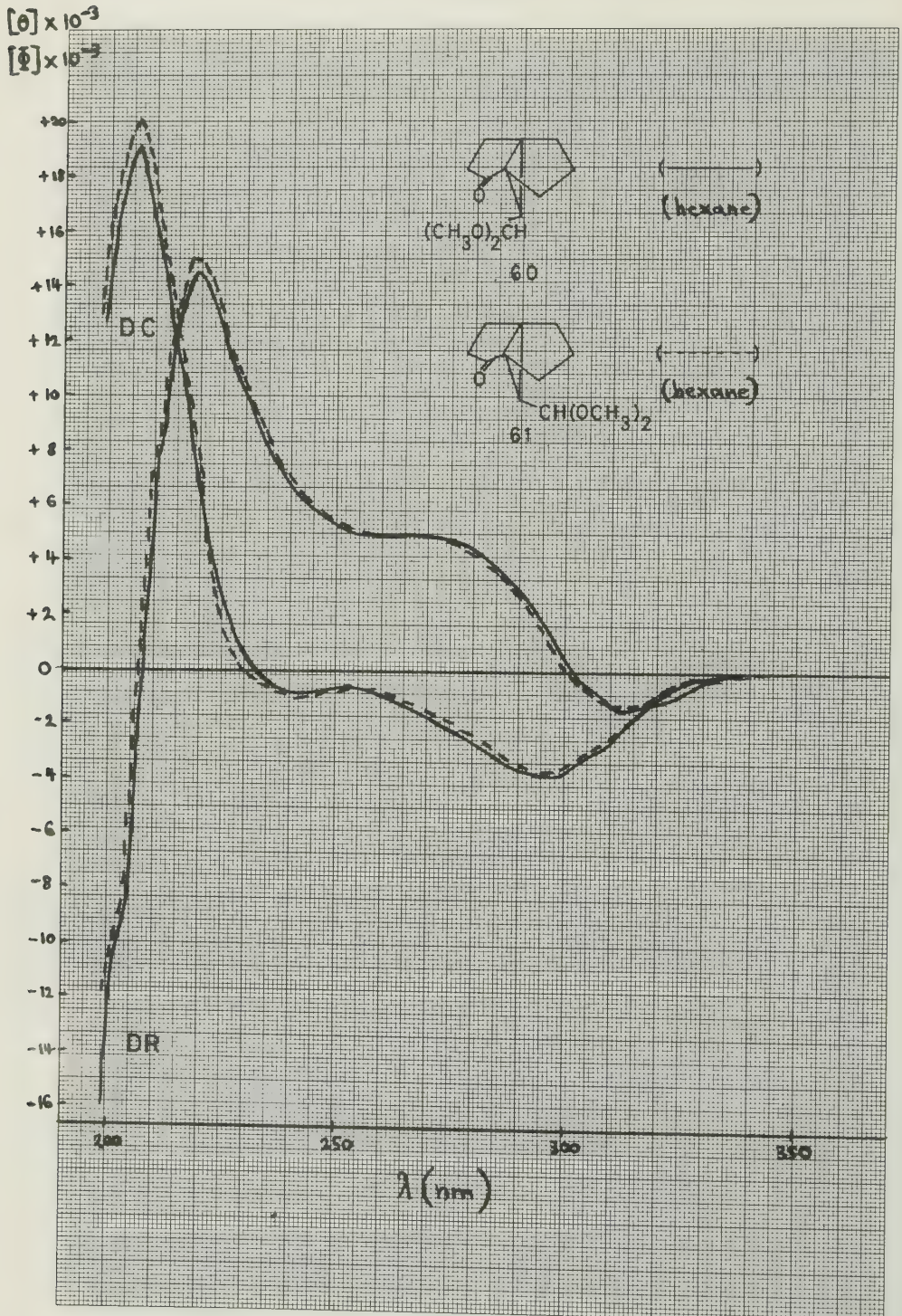


2) Cyclanones β,γ -insaturées.



La comparaison des deux substances ci-dessus est uniquement illustrative et ne peut servir à l'attribution de la configuration du C asymétrique de (-)-59. Celle-ci se fonde surtout sur l'argument que (-)-59 est produit à partir de (S)-(+)-57 par migration 1,3 suprafaciale.

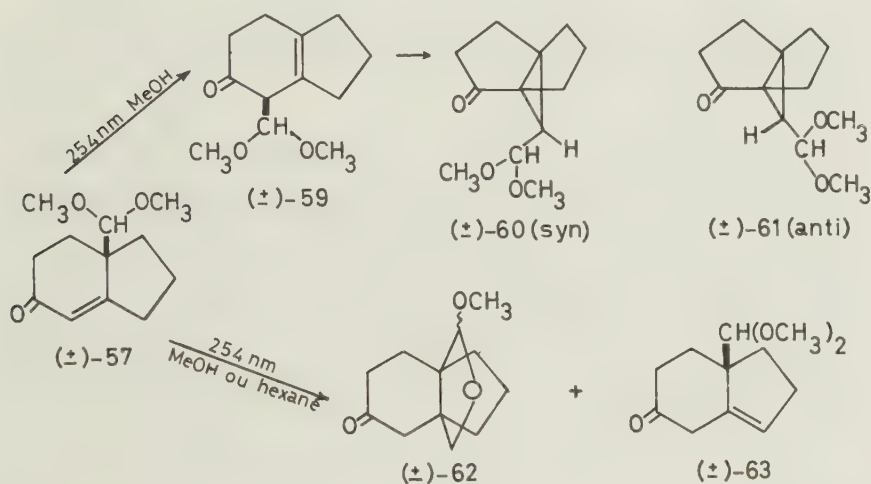
c) Cyclanones α,β -cyclopropyliques [42].



II.3.- Photochimie des composés racémiques.

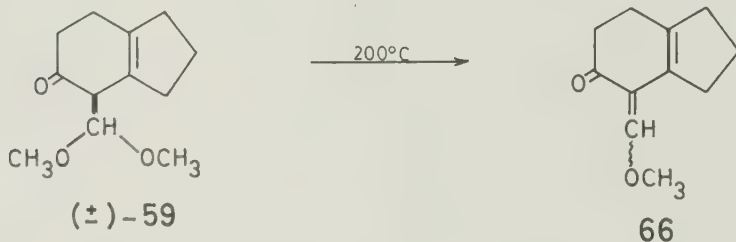
a) Irradiation directe de 57.

L'énone 57 ($\lambda_{\text{max}}^{\text{isooctane}} = 233 \text{ nm}$; $\epsilon = 1,4 \cdot 10^4$) a été irradiée spécifiquement dans la bande $\pi \rightarrow \pi^*$ [19] avec de la lumière de 254 nm (récipient en quartz) ; quand la photolyse était effectuée dans le méthanol et interrompue avant la conversion totale du produit de départ, les photoproduits 59, 60 (*syn*), 61 (*anti*), 62 et 63 ont été obtenus. Lorsque le solvant était l'hexane, une seule fraction importante, composée de 62 et 63 a pu être isolée :



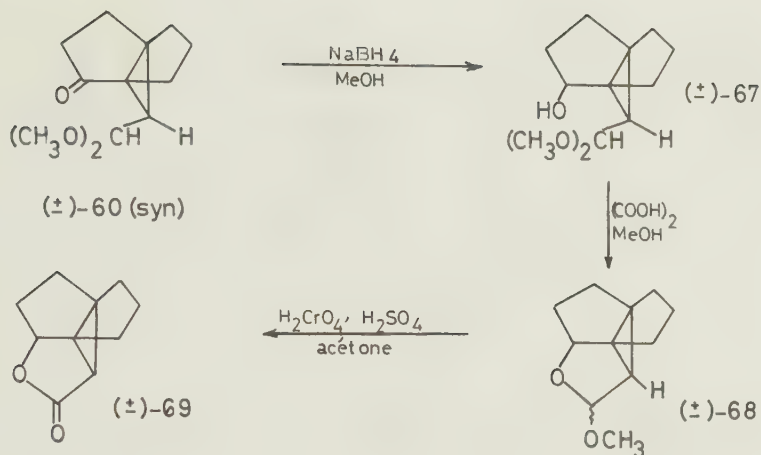
L'irradiation de 57 dans le méthanol jusqu'à consommation totale n'a permis d'obtenir que les produits 60 (*syn*),

61 (anti), 62 et 63 ; c'est-à-dire que le photoproduit 59 est photochimiquement très labile, tout comme il n'est pas stable thermiquement : en chromatographie gaz-liquide (CGL) sur SE 30 à 200°C, c'est le produit 66 résultant d'une élimination de MeOH, qui est observé et isolé :



Toutes les structures sont en accord avec les données spectroscopiques (voir partie expérimentale), et sont comparables aux résultats de Gloor [19b].

Néanmoins, pour distinguer sans équivoque les photoproduits 60 (syn) et 61 (anti), qui ont été séparés par CGL, les transformations chimiques suivantes furent entreprises sur la cétone 60 (syn) : la réduction par le borohydrure de sodium dans le méthanol a donné l'alcool 67 qui, en présence d'acide oxalique dans le méthanol, a été cyclisé en l'acétal 68 ; l'oxydation de ce dernier au moyen du réactif de Jones a fourni la γ -lactone tétracyclique 69 (IR : 1775 cm⁻¹) :

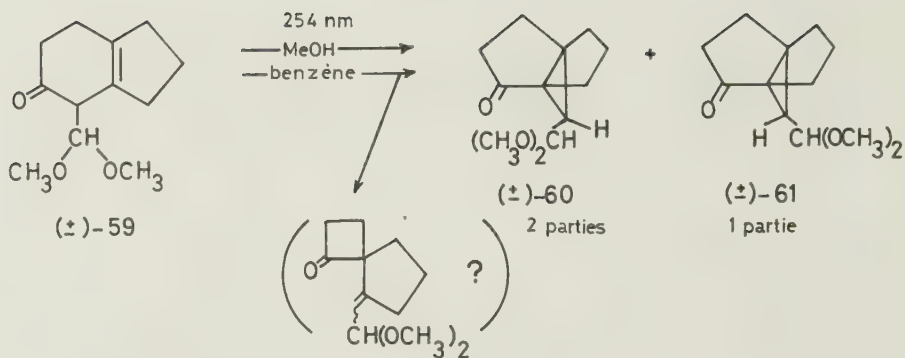


L'application du même procédé au composé 61 (anti), qui ne peut se cycliser de la même manière, n'a donné aucune trace de lactone.

b) Irradiation directe de 59.

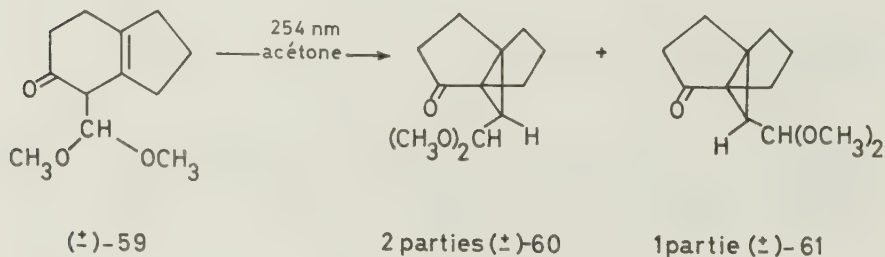
L'irradiation directe de 59 dans l'hexane ou le benzène avec de la lumière de longueur d'onde supérieure à 300 nm (récepteur en pyrex) n'a provoqué qu'une lente décomposition du produit de départ, sans formation de produits identifiables.

Par contre, avec de la lumière de 254 nm (récepteur en quartz) dans le méthanol, les produits 60 (syn) et 61 (anti) ont été observés ; dans le benzène, ces mêmes produits se sont aussi formés, avec, en plus, un nouveau produit, caractérisé par une bande à 1780 cm^{-1} dans le spectre IR (produit de migration acyle 1,3 ?) :



c) Irradiation sensibilisée de 59.

L'irradiation sensibilisée de 59 dans l'acétone, avec de la lumière de 254 nm (récipient en quartz), a livré, après 100% de conversion, les deux produits de réarrangement ODPM 60 (syn) et 61 (anti) :



Les rendements quantiques du photoréarrangement ont été déterminés au moyen d'un actinomètre à intégration électronique utilisant la rhodamine B comme scintillateur [44], et par intégration électronique des signaux en RMN.

$$\Phi_{-59} = 0,03$$

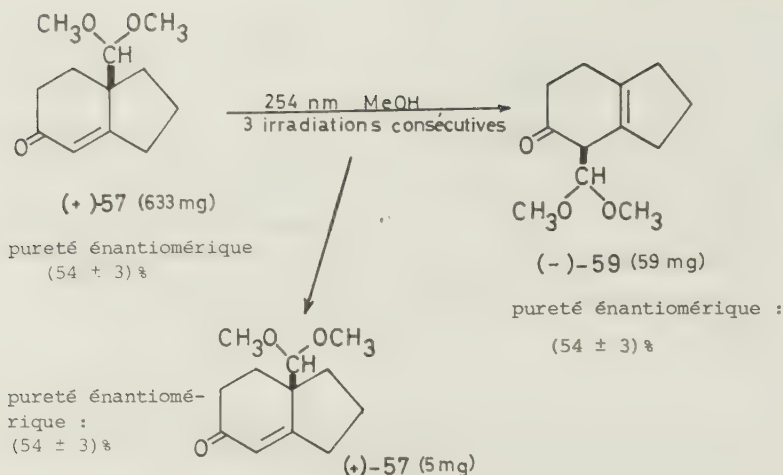
$$\Phi_{60} + \Phi_{61} \cong 0,01$$

Les produits 60 et 61 ne sont pas stables sous les conditions données et se dégradent entièrement, si l'on prolonge l'irradiation, sans que leur rapport ne se modifie. De plus, aucune trace de 61 (anti) n'a été détectée lors de l'irradiation sensibilisée de 60 (syn), et réciproquement.

II.4.- Photochimie des composés optiquement actifs.

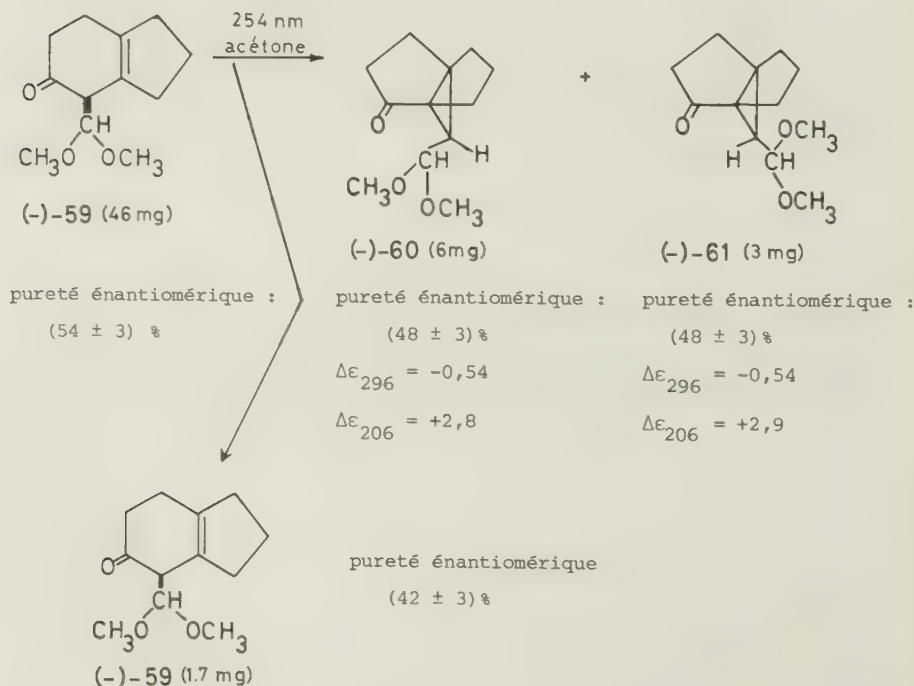
a) Irradiation directe de (+)-57.

La cétone (+)-57 a été irradiée dans le méthanol à 254 nm (récepteur en quartz), la photolyse étant interrompue après environ 50% de conversion, afin de recueillir par chromatographie sur colonne (gel de silice) un maximum de photoproduit (-)-59 ; le produit de départ récupéré est à nouveau semblablement irradié :



b) Irradiation sensibilisée de (-)-59.

Le composé (-)-59 a été irradié dans l'acétone à 254 nm (récepteur en quartz) jusqu'à environ 95% de conversion :



III.- DISCUSSION.

La racémisation partielle du produit de départ (-)-59, observée après irradiation dans l'acétone, est due, probablement, à une réaction concurrente de clivage-recombinaison en α du carbonyle. Une telle photoépimérisation, sensibilisée par l'acétone et impliquant une cétone β,γ -insaturée, a déjà été observée dans deux cas : 45 [23] (voir p. 24) et 74 [45]:



Ainsi, dans notre cas, compte tenu de l'erreur expérimentale, la légère perte de pureté énantiomérique des produits correspond à l'épimérisation partielle du produit de départ en cours de réaction. C'est-à-dire que le réarrangement ODPM de 59 en 60/61 peut être considéré comme un processus essentiellement conservateur de l'activité optique.

Un mécanisme par l'intermédiaire d'un clivage en α initial, qui aurait anéanti l'activité optique, est donc exclu par un nouvel exemple. Mais surtout, le fait que les produits 60 (syn) et 61 (anti) ont tous deux la même configuration en C-1, écarte, pour la formation d'un des deux au moins, un mécanisme totalement concerté. (D'ailleurs, si notre attribution des configurations absolues est correcte, le produit compatible avec un tel mécanisme serait 61 (anti), c'est-à-dire le produit minoritaire).

Nous devons donc admettre, pour la formation d'un des produits au moins (et il se peut pour tous les deux), un processus par étapes, où l'intermédiaire détermine la configuration en C-1 des produits, tandis que l'environnement dissymétrique de cet intermédiaire (groupe cétonique d'un côté contre groupe méthylénique de l'autre) dirige probablement la seconde étape du réarrangement (syn contre anti).

Notons ici, que (si notre attribution des configurations absolues est correcte) l'intermédiaire (ou les intermédiaires) qui précèdent la formation des produits 60 et 61, correspondent exactement à ceux attendus du précurseur 57 dans la conformation chaise ou bateau (voir p. 30) préférée en milieu polaire (i.e. acétone).

Remarquons que, si un déroulement par étapes du réarrangement ODPM, tel qu'il a été clairement démontré pour (au moins une partie de) 59, n'est pas forcément généralisable à toutes les transformations similaires de cétones β,γ -insaturées, il n'en est pas moins compatible avec tous les exemples étudiés de façon détaillée [13b, 14g, 28, 29, 30, 33].

Seuls les deux cas que nous avons cités plus haut (voir p. 22 et 24) nécessitent l'intervention d'un seul intermédiaire, tel que $\underline{g}$, (voir p. 18) et sa conversion directe en produit, pour être en accord avec le mécanisme par étapes établi ci-dessus.

IV.- PARTIE EXPERIMENTALE.

IV.1.- Méthodes générales.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) analytiques ont été exécutées sur plaques finies Merck 60 F 254 de 0,25 mm d'épaisseur avec indicateur fluorescent. Les taches ont été révélées au moyen d'une lampe UV (254 nm) et par vaporisation d'acide sulfurique concentré, suivie d'échauffement.

Pour les chromatographies sur colonne, il a été fait usage de gel de silice Merck 60 (diamètre 0,06-0,2mm) et de colonnes "à paliers".

Les chromatographies gaz-liquide (CGL) ont été effectuées sur Perkin-Elmer 990 muni de colonnes en verre de 3 m (diamètre 9 mm), garnies de SE-30 2% sur chromosorb G-AW-DMCS et de colonnes en acier de 3 m (diamètre 6 mm) garnies de SE-30 15% sur chromosorb W-AW-DMCS, le gaz porteur étant l'hélium (120 ml/min).

Les températures d'ébullition (T_b) ne sont pas corrigées.

Les températures de fusion (T_f) ont été déterminées sur

un appareil Büchi SMP 20 à bain d'huile et ne sont pas corrigées.

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]$ ont été mesurés sur polarimètre Perkin-Elmer 141, dans une cuve de 10 cm.

Les spectres de dispersion rotatoire optique (DR) et de dichroïsme circulaire optique (DC) ont été enregistrés sur un appareil J-20A de la Japan Spectroscopic Co., dans une cuve de 1 cm.

Les spectres ultraviolet (UV) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckmann Acta III et sont exprimés en longueur d'onde (λ_{max} en nm) et en coefficient d'extinction (ϵ_{max}).

Les spectres infra-rouge (IR) sont effectués sur un spectrographe Perkin-Elmer 257 et les vibrations caractéristiques sont indiquées en nombre d'ondes (λ_{max} en cm^{-1}).

Les spectres de masse (SM) ont été déterminés sur spectrographes Varian CH 4 MAT et Varian SM 1 B ; le pic de base est souligné.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) à 60 MHz ont été enregistrés sur Perkin-Elmer R 12 et Varian T 60 et les spectres à 100 MHz sur Varian XL 100.

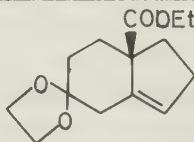
Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm dans l'échelle δ (δ tétraméthylsilane = 0) et les constantes de couplage J sont en Hz. Nous utilisons les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet,

m = multiplet ou groupe de signaux non résolus, p = proton(s), él = élargi.

Pour les expériences avec les tris[3-(trifluorométhylhydroxyméthylène)-d-camphorates] d'euporium, de praséodyme et d'ytterbium (Stohler Isotope Chemicals), le réactif est ajouté par portions de 0,2 mole par mole de substrat en solution (environ 15%) dans le chloroforme-d. Un spectre est relevé pour chaque proportion.

IV.2.- Préparations.

$\Delta^{3,9}$ -5-Ethylènedioxy-8-carboéthoxy- hydrindène (52).



Une solution de 51 [347] (6,24 g, 0,03 mole), d'éthylèneglycole (4,6 ml, 0,08 mole) et d'acide p-toluènesulfonique (50 mg) dans 100 ml de benzène, dans un ballon de 250 ml muni d'un extracteur d'eau, est chauffée à reflux sous agitation. Après 12h, le milieu réactionnel est refroidi, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium à 2% (100 ml), puis extrait trois fois à l'eau. Après séchage (sulfate de magnésium), la phase benzénique est concentrée. La distillation du résidu (0,2 Torr) fournit 6,8 g (0,027 mole) de 52. Le rendement est de 90%.

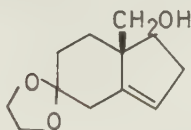
Téb : 112-114° (0,2 Torr).

IR. (CCl₄) : 1730 (C=O), 1090 et 1110 (C-O-C-O-C), 2990, 2960, 1260, 1210, 1185.

RMN. (CCl₄) 100 MHz : 5,44 (s, 1p, >C=CH-CH₂), 4,33 (q, 2p, CO-O-CH₂-CH₃, J = 7 Hz), 3,86 (s, 4p, -O-CH₂-CH₂-O, 2,5-1,4 (m, 10p), 1,23 (t, 3p, CO-O-CH₂-CH₃).

SM. : 252 (M⁺, C₁₄ H₂₀ O₄), 224 (M-28), 179 (M-73), 135 (M-117), 99 (M-153), 91 (M-161), 86 (M-166), 55 (M-197).

Δ^{3,9}-5-Ethylènedioxy-8-hydroxyméthyl-hydrindène (53).



Une solution de 52 (6,8 g, 0,027 mole) dans 30 ml d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension d'alumino-hydrure de lithium (0,47 g, 0,015 mole) dans 50 ml d'éther anhydre, puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures. A la solution refroidie, on ajoute lentement une solution de sulfate d'ammonium saturée, afin de détruire l'excès d'alumino-hydrure de lithium. La phase organique séparée, concentrée, fournit une huile dense, 5 g (0,024 mole) qui cristallise spontanément. Le rendement est de 88%.

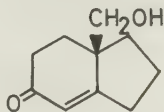
T_f : 56-58°.

IR. (CCl₄) : 3640 (OH), 1080 et 1112 (C-O-C-O-C), 2960, 2890, 1100, 1055, 1030.

RMN. (CDCl₃) 100 MHz : 5,51 (s é1, 1p, $>C=CH-CH_2$), 3,95 (s, 4p, O- $\underline{CH_2}-CH_2-O$), 3,54 (s, 2p, $-CH_2-OH$), 2,5-1,3 (m, 10p).

SM. : 210 (M⁺, C₁₂H₁₈O₃), 180 (M-30), 179 (M-31), 135 (M-75), 99 (M-111), 91 (M-119), 86 (M-124), 79 (M-131), 55 (M-165).

5-Oxo-8-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydroindane (54).



A une solution de 53 (5 g, 0,024 mole) dans 50 ml d'acétone, on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique 2N et l'on agite une heure à température ambiante. Puis la solution est extraite au chlorure de méthylène ; la phase organique lavée à l'eau, séchée (sulfate de magnésium), est évaporée à sec. Le résidu (54) une huile légèrement jaune, 3,81 g (0,023 mole), cristallise à basse température (éther-hexane). Le rendement est de 95%.

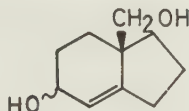
T_f : 52-54°.

IR. (CCl₄) : 3640 et 3430 (OH), 1675 (C=O), 1625 (C=C), 2965 2940, 1462, 1052, 1040.

RMN. (CDCl₃) 100 MHz : 5,86 (s, 1p, -CO-CH=C<), 3,62 (s, 2p, -CH₂OH), 2,9-1,0 (m, 10p).

SM. : 166 (M⁺, C₁₀H₁₄O₂), 136 (M-30), 108 (M-58) 107 (M-59), 94 (M-72), 79 (M-87).

5-Hydroxy-8-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydroindane (55).



Une solution de 51 (0,5 g, 2,4 mmoles) et une suspension de LiAlH₄ (0,092 g, 2,4 mmoles) dans de l'éther sont traités comme décrit pour la préparation de 53. On obtient après recristallisation (chlorure de méthylène) 0,393 g (2,35 mmoles) de 55. Le rendement est de 98%.

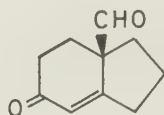
T_f : 97°.

IR (CHCl₃) : 3680, 3610 et 3420 (OH), 1610 (C=C), 3005, 2950, 2480, 1090, 1022.

RMN. (CDCl₃) 100 MHz : 5,7 (m, 1p, -CH=C<), 4,4 (m, 1p, >CH-OH), 3,52 (d, 2F, -CH₂OH, J = 8 Hz), 2,5-1,1 (m, 10p).

SM. : 168 (M⁺, C₁₀H₁₆O₂), 150 (M-18), 137 (M-31), 120 (M-48), 91 (M-77), 79 (M-89).

5-Oxo-8-formyl-5,6,7,8-tétrahydroindane (56).



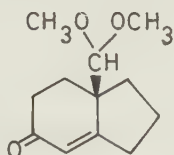
A 400 ml de chlorure de méthylène filtré sur Al_2O_3 I basique on ajoute de la pyridine anhydre (26,4 ml, 0,342 mole) et du CrO_3 bien sec (16,72 g, 0,167 mole). Après 10 min d'agitation, on ajoute une solution de 55 (2,12 g, 12,5 mmoles) ou de 54 (3,81 g, 23 mmoles) dans le chlorure de méthylène. L'agitation est maintenue encore pendant 2 heures, puis on ajoute 500 ml d'éther. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, concentré, puis filtré sur Al_2O_3 III neutre et évaporé à sec. On obtient une huile jaune pâle, 1,03 g (6,3 mmoles) en partant de 55, 2,62 g (16 mmoles) en partant de 54. Le rendement est respectivement de 50 et de 70%.

IR (CHCl_3) : 2740 et 2860 ($\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{-H}$), 1720 et 1665 (C=O), 1645 (C=C), 2950, 2912, 1455, 1340, 1273.

RMN (CDCl_3) 100 MHz : 9,64 (s, 1p, -CHO), 6,05 (t, 1p, -CH=C), $J = 1 \text{ Hz}$, 2,8-1,5 (m, 10p).

SM. : 164 (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$), 136 (M-28), 135 (M-29), 108 (M-56), 107 (M-57), 93 (M-71), 79 (M-85).

5-Oxo-8-diméthoxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydroindane (57).



Une solution de 56 (215 mg, 1,3 mmol) et de l'acide chlorhydrique concentré (20 mg) dans 2,5 ml de méthanol est maintenue sous agitation à la température ambiante pendant 3 heures. Après ce temps le milieu réactionnel est extrait au chlorure de méthylène, la phase organique lavée à l'eau, séchée (sulfate de magnésium) est concentrée. Le résidu, une huile jaunâtre (230 mg) est soumis à une chromatographie sur colonne (benzène-acétate d'éthyle 4:1). On obtient après recristallisation (pentane) 186 mg (0,88 mmol) de 57. Le rendement est de 68%.

T_f : 33°.

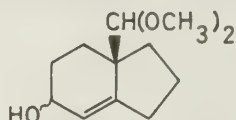
UV. (EtOH) : 230 (10 000).

IR (CCl₄) : 2825 (O-CH₃), 1665 (C=O), 1640, (C=C), 1187, 1128 et 1075 (C-O-C-O-C), 2948, 2862, 1450, 1340, 1218.

RMN (CDCl₃) 100 MHz : 5,93 (s él, 1p, -CH=C<), 4,26 (s, 1p, -CH(OCH₃)₂), 3,46 (s, 3p, OCH₃), 3,43 (s, 3p, OCH₃), 2,5-1,0 (m, 10p).

SM. : 210 (M⁺, C₁₂H₁₈O₃), 209 (M-1), 179 (M-31), 151 (M-59), 137 (M-73), 75 (M-135).

5-Hydroxy-8-diméthoxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydroindane (58).



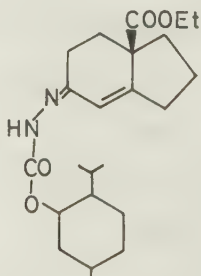
Une solution de 57 (0,100 g, 0,46 mmole) et une suspension de LiAlH_4 (0,010 g, 0,26 mmole) dans de l'éther sont traitées comme décrit pour la préparation de 53. On obtient 0,096 g (0,45 mmole) de 58. Le rendement est de 98%.

IR. (CCl_4) : 3610 et 3490 (OH), 2830 (O-CH_3), 1675 (C=C), 1190, 1130 et 1075 (C-O-C-O-C), 2945, 2870, 1450.

RMN. (CCl_4) 100 MHz : 5,58 (m, 1p, >C-CH=C), 4,18 (s, 1p, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4,18 (m, 1p, >CHOH), 3,31 (s, 6p, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 2,5-1,0 (m, 11p).

SM. : 194 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$), 162 (M-50), 131 (M-81), 120 (M-92), 119 (M-93), 117 (M-95), 115 (M-97), 92 (M-120), 91 (M-121), 77 (M-135), 78 (M-136), 75 (M-137), 47 (M-165), 45 (M-167).

Menthylhydrazones de 51.



A une solution d'acétate de sodium (2 g) et d'acide acétique (1 ml) dans 100 ml d'éthanol sont ajoutés le produit 51

(20,8 g, 0,1 mole) et le (-)-menthydrazide (21,4 g, 0,1 mole) [36, 37]. Le mélange est chauffé à reflux pendant 20 heures.

La première cristallisation se produit par refroidissement, après avoir dilué le mélange avec de l'eau.

On purifie les cristaux obtenus par recristallisation (éthanol-eau).

On obtient 5,18 g (12,8 mmoles) de la (+)-menthydrazone. Le rendement est de 13%.

T_f : 152-153°.

$[\alpha]_{436}^{22}$: +336° (c = 1, CHCl₃).

La recristallisation des liqueurs-mères (éthanol-eau) fournit 3,93 g (9,7 mmoles) de la (-)-menthydrazone. Le rendement est de 10%.

T_f : 146-147°.

$[\alpha]_{436}^{22}$: -242° (c = 1, CHCl₃).

L'hydrolyse des menthydrazones de 51.

Une solution de la (+)-menthydrazone (5,18 g, 12,8 mmoles) dans 100 ml d'acétone, 20 ml d'eau et 250 mg d'acide phtalique est chauffée à reflux pendant 15 heures. Puis la solution est diluée avec 1 l d'eau et neutralisée avec 160 mg de Na₂CO₃. La (-)-menthydrazone de l'acétone précipite et le filtrat contient

(+)-51. Après évaporation du filtrat, ce dernier est purifié par dissolution fractionnée dans l'hexane et filtration. On obtient 2,60 g (12,5 mmoles) de (+)-51. Le rendement est de 98% pour l'hydrolyse, et de 12,5% à partir du mélange racémique de 51.

$$[\alpha]_{436}^{22} = +580^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

La (-)-menthydrazone (3,93 g, 9,7 mmoles) est traitée comme décrit ci-dessus et l'on obtient 2,00 g (9,6 mmoles) de (-)-51. Le rendement est de 99% pour l'hydrolyse et de 9,6% à partir du mélange racémique de 51.

$$[\alpha]_{436}^{22} = -111^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

Ces pouvoirs rotatoires correspondent à des puretés énantiomériques de $(54 \pm 3)\%$ pour le composé (+)-51 et de $(10 \pm 3)\%$ pour le composé (-)-51, telles qu'elles ont été déterminées après transformations en (+)-58 et (-)-58 respectivement.

IV.3.- Irradiations.

Les irradiations ont été effectuées au moyen des sources lumineuses suivantes :

>300 nm : lampes à mercure à haute pression de 125 ou 250 W
(Hanau et Philips) entourées d'un réfrigérant à eau
en pyrex.

254 nm : lampes à mercure à basse pression (Minerallight PCQ-X1, Ultra-Violet Inc., San Gabriel, California, USA et Rayonet Photochemical Reactor, The Southern New England Ultraviolet Company, Middletown, Connecticut, USA).

Des récipients en quartz de 15, 50 et 150 ml, munis d'un réfrigérant à eau intérieur, ont été utilisés.

Les solutions ont été dégazées pendant 15 minutes par un courant d'azote avant la photolyse.

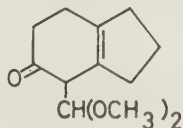
Les réactions ont été suivies par CGL et CCM.

a) Irradiation directe de 57.

Dans le méthanol : Une solution 0,04 molaire de 57 (1,00 g, 4,75 mmoles) dans le méthanol a été photolysée à 254 nm pendant 48 heures (environ 80% de conversion), puis évaporée et chromatographiée sur colonne (benzène-acétate d'éthyle 4:1). Trois fractions principales ont été recueillies, décrites ci-après par ordre d'élution :

Fraction 1 (73 mg, rendement par rapport au produit de départ consommé : 8,3%) :

4-Diméthoxyméthyl-5-oxo-4,5,6,7-tétrahydroindane (59).



UV. (hexane) : 213 (2570), 283 (168) ;

(MeOH) : 208 (3600), 233 (3100), 306 (770) ;

(CF₃CH₂OH) : 240 (6800), 328 (1640).

IR. (CCl₄) : 2860 (O-CH₃), 1725 (C=O), 1678 (C=C), 1200, 1125,
1115 et 1080 (C-O-C-O-C), 2960, 2940, 1450.

(CHCl₃) : 2845 (O-CH₃), 1712 (C=O), 1665 (C=C), 1188, 1120,
1110 et 1073 (C-O-C-O-C), 2950, 2935, 1445.

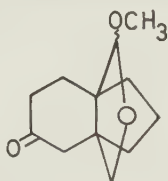
RMN. (CCl₄) 60 MHz : 4,51 (d, 1p, >CH-CH(OCH₃)₂, J = 5 Hz),
3,36 (s, 6p, 2 x OCH₃), 2,95 (m, 1p, >CH-CH(OCH₃)₂),
2,51-1,9 (m, 10p).

(CDCl₃) 100 MHz : 4,65 (d, 1p, >CH-CH(OCH₃)₂, J = 5 Hz),
3,48 (s, 6p, 2 x OCH₃), 3,12 (m, 1p, >CH-CH(OCH₃)₂),
3,0-1,5 (m, 10p).

SM. : 210 (M⁺, C₁₂H₁₈O₃), 178 (M-32), 163 (M-47), 150 (M-60),
149 (M-61), 137 (M-73), 135 (M-75), 119 (M-91), 91 (M-119),
75 (M-135), 31 (M-179).

Fraction 2 (71 mg) est un mélange 4:1 de deux photoproduits
(CGL), qui, en solution saturée dans le pentane, fournit 62
(le produit majeur) par cristallisation (28 mg, rendement
par rapport au produit de départ consommé: 3,2%).

3-Oxo-7-méthoxy-8-oxa-tricyclo- Δ [4.3.3.0]dodécane (62).



T_f : 54° .

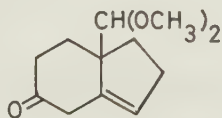
IR. (CCl_4) : 2825 (faible, $\text{O}-\text{CH}_3$), 1718 ($\text{C}=\text{O}$), 1192, 1105, 1075 (faible) et 1038 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 2940, 2865, 1465, 1450.

RMN. (CCl_4) 100 MHz : 4,61 (s, 1p, $>\text{C}-\text{CH}-\text{OCH}_3-\text{O}-$), 3,58 (s, 2p, $>\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3,30 (s, 3p, OCH_3), 2,4-2,0 (m, 4p, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$), 1,37-1,80 (m, 8p).

SM. : 210 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$), 209 (M-1), 179 (M-31), 150 (M-60), 108 (M-102), 93 (M-117), 79 (M-131).

L'autre composante de la fraction 2 (le produit mineur) a été identifiée à partir du mélange par les spectres IR et RMN:

$\Delta^{3,9}$ -5-Oxo-8-diméthoxyméthyl-hydrindène (63).



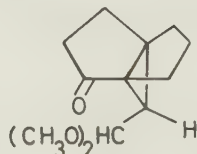
IR. (CCl_4) : 2825 (forte OCH_3), 1718 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 ($\text{C}=\text{C}$), 1190, 1105, 1075 (forte) et 1038 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 2940, 2950, 2865, 1450.

RMN. (CCl₄) 60 MHz : 5,40 (s, él, 1p, >C=CH-), 4,25 (s, 1p, $\text{-CH-(OCH}_3\text{)}_2$), 3,46 (s, 3p, OCH₃), 3,43 (s, 3p, OCH₃), 3,03 (s él, 2p, $\text{CO-CH}_2\text{-C=}$), 2,5-1,0 (m, 8p).

La fraction 3 (231 mg) contient deux photoproduits et (en majorité) le produit de départ (CGL). Ce mélange peut être séparé en deux fractions par chromatographie sur colonne au moyen d'un mélange éther-hexane 9:1 : la première fraction (20 mg) se compose de deux parties de 60 (syn) et d'une partie de 61 (anti) (d'après CGL et RMN). La seconde fraction (120 mg) est la cétone de départ 57.

Finalement, les photoproduits 60 (syn) et 61 (anti) ont été séparés et purifiés par CGL préparative à 180°C.

9-Syn-diméthoxyméthyl-2-oxo-tricyclo[3.3.1.0⁷]-nonane (60)



T_f : 79-80°.

UV. (EtOH) : (mélange	endo/exo	2:1)
218	(3340)	($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ calc : 212 [46/,
281	(272)	217 [47/)

IR. (CCl₄) : 2835 (OCH₃), 1720 (C=O), 1140, 1130, 1100 et 1070 (C-O-C-O-C), 2970, 2950, 1455, 1358.

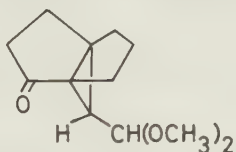
RMN. (CCl₄) 100 MHz : 4,45 (d, 1p, $\text{>CH-CH(OCH}_3\text{)}$, J = 7 Hz),

3,32 (s, 3p, OCH_3), 3,21 (s, 3p, OCH_3), 2,8-1,0
(m, 11p).

(CDCl_3) 100 MHz : 4,53 (d, 1p, $\text{>CH-CH}(\text{OCH}_3)_2$, $J = 7$ Hz),
3,40 (s, 3p, OCH_3), 3,28 (s, 3p, OCH_3) 2,8-1,0
(m, 11p).

SM. : (mélange endo/exo 2:1) : 210 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$), 195 (M-15),
179 (M-31), 178 (M-32), 163 (M-47), 137 (M-73), 119 (M-91),
91 (M-119), 75 (M-135).

9-Anti-diméthoxyméthyl-2-oxo-tricyclo[3.3.1.0⁷]-nonane (61).



T_f : pas cristallin.

UV. (EtOH) : voir ci-dessus.

IR. (CCl_4) : 2812 (OCH_3), 1720 (C=O), 1122 et 1062 (C-O-C-O-C),
2930, 1478, 1340, 1190, 920.

RMN. (CCl_4) 100 MHz : 4,26 (d, 1p, $\text{>CH-CH}(\text{OCH}_3)_2$, $J = 7$ Hz),
3,32 (s, 3p, OCH_3), 3,28 (s, 3p, OCH_3), 2,8-1,0
(m, 11p).

(CDCl_3) 100 MHz : 4,34 (d, 1p, $\text{>CH-CH}(\text{OCH}_3)_2$, $J = 7$ Hz),
3,40 (s, 3p, OCH_3), 3,35 (s, 3p, OCH_3), 2,8-1,0
(m, 11p).

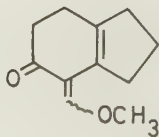
SM. : voir ci-dessus.

Dans l'hexane : L'irradiation à 254 nm d'une solution 0,04 molaire de 57 (160 mg, 0,75 mmole) dans l'hexane pendant 20 heures (95% de conversion) a livré, après évaporation du solvant sous pression réduite, puis chromatographie sur colonne (éther/hexane 3:1), une fraction principale de 46 mg contenant les produits 62 et 63 dans le rapport 2:1 (identification par CGL, IR et RMN du mélange).

Dans le méthanol : Une solution 0,025 molaire de 57 (660 mg, 3,00 mmoles) dans le méthanol a été irradiée à 254 nm jusqu'à 100% de conversion (environ 72 heures), puis évaporée et chromatographiée sur colonne (benzène-acétate d'éthyle). Le photoproduit 59 n'a pu être détecté dans aucune des fractions recueillies, et seuls les produits 60 (syn) et 61 (anti) (50 mg en tout) ainsi que 62 et 63 (47 mg en tout) ont pu être identifiés.

En analysant 59 pur (CCM, IR, RMN) par CGL (SE 30 15%, 200°C) on observe chaque fois 2 pics ; le premier pic collecté et réinjecté, redonne les deux mêmes pics ; le second pic, collecté et réinjecté, donne à nouveau un signal unique de même temps de rétention : c'est un produit de décomposition de 59.

4ξ-Méthoxyméthylène-5-oxo-4,5,6,7-tétrahydroindane (66).



$T_f = 64^\circ$.

UV. (MeOH) : 212 (8400)

232 (7500)

302 (1220)

IR. (CCl₄) : 2845 (O-CH₃), 1695 (C=O), 1645 et 1600 (forte, C=C), 1255 (=C-O-C), 2960, 2940, 1450, 1410, 1110.

SM.: 178 (M⁺, C₁₁H₁₄O₂), 162 (M-16), 161 (M-17), 144 (M-34), 133 (M-45), 91 (M-87), 60 (M-118), 44 (M-134), 31 (M-147).

Caractérisation chimique de 60 (syn).

A une solution de 60 (17 mg, 0,081 mmole) dans 5 ml de méthanol, on ajoute une solution aqueuse de borohydrure de sodium (5 mg, 0,13 mmole). Après extraction au chlorure de méthylène, concentration du solvant, on obtient l'alcool 67 :

IR (CHCl₃) : 3470 (OH, large), 2850 (O-CH₃), 1138, 1095, 1055 (C-O-C-O-C), 2960, 2880, 1455, 990.

RMN (CDCl₃) 90 MHz : 4,72 (d, J = 8 Hz, 1p, -CH(OCH₃)₂), 4,44 (m, 1p, CH-OH), 3,43 (s, 3p, -OCH₃), 3,41 (s, 3p, -OCH-O), 3,38 (s, 3p, OCH₃), 2,5-1,0 (m, 11p).

Le traitement de 67 en solution dans le méthanol avec une quantité catalytique d'acide oxalique (~ 10 mg) conduit après chromatographie préparative à l'acétale cyclique 68 :

IR. (CHCl₃) : 2850 (O-CH₃, faible), 1135, 1112, 1075, 1012

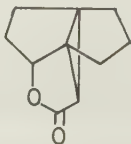
(C-O-C-O-C), 2965, 2880, 1455, 975.

RMN. (CDCl₃) 90 MHz : 5,0 et 4,7 (s, 1p, CH₃O-CH-O-), 3,45

(s, 1p, >CH-O), 3,38 (s, 3p, OCH₃), 2,5-1,0

(m, 11p).

Une solution de 68 (10 mg, 0,055 mmole) dans l'acétone à 0°C est traitée par un excès (200 µl) de réactif de Jones (acide chromique 8 N dans de l'acide sulfurique 8N). Après une demi-heure de réaction, on extrait le milieu réactionnel au chlorure de méthylène. Le solvant évaporé à sec, on chromatographie le résidu (benzène-acétate d'éthyle 4:1) et l'on obtient 6 mg (0,036 mmole) de 69. Le rendement est de 44% à partir de 60 :



IR. (CCl₄) : 1775 (C=O), 1330, 1190, 1138, 1018, 990.

RMN. (CDCl₃) 100 MHz : 4,85 (s, 1p, -CO-O-CH<), 3,65 (m, 1p,

-CO-CH<), 2,4-1,0 (m, 10p).

SM.: 164 (M⁺, C₁₀H₁₂O₂), 136 (M-28), 135 (M-29), 121 (M-43),

108 (M-56), 107 (M-57), 91 (M-73), 79 (M-85), 77

(M-87).

b) Irradiation directe de 59.

Dans le méthanol : L'irradiation à 254 nm d'une solution méthanolique 0,084 M de 59 (30 mg, 0,143 mmole) jusqu'à consommation totale de celui-ci (5 à 10 heures) produit les deux cétones cyclopropyliques 60 (syn) et 61 (anti) dans la proportion 2:1 (le rendement chimique total se situe autour de 20%).

Dans le benzène : L'irradiation à 254 nm d'une solution 0,03 M de 59 (100 mg, 0,48 mmole) dans le benzène jusqu'à conversion totale (environ 3 heures), permet d'isoler, après évaporation du solvant et chromatographie sur gel de silice deux fractions principales: la première (18 mg) est un mélange, dont le spectre IR se singularise par une vibration assez intense à 1780 cm^{-1} ; une caractérisation plus détaillée n'a pas été possible, car ce produit se décompose lors des tentatives de purification. La seconde fraction (14 mg) est le mélange 2:1 de 60 (syn) et 61 (anti).

c) Irradiation sensibilisée de 59.

L'irradiation à 254 nm d'une solution 0,0013 M de 59 (28 mg, 0,13 mmole) dans l'acétone jusqu'à 100% de conversion (2-3 heures) conduit, après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne (benzène-acétate d'éthyle 4:1) aux deux cétones tricycliques 60 (syn) et 61 (anti) dans le rapport 2:1, avec un rendement chimique global d'environ 20%.

Détermination des rendements quantiques ϕ de la réaction
ci-dessus.

18 mg (0,085 mmole) de 59 dans 3,00 ml d'acétone ont été irradiés à 254 nm par un flux de 0,816 mEinstein (20 heures) dans l'appareil décrit sous la référence [44]. Après évaporation du solvant, le spectre RMN (60 MHz) a été enregistré et l'intégration électronique des signaux (OCH_3) de 59 et 60/61 a permis de déterminer que 30% du produit de départ avaient réagi, tandis que moins de 10% de 60 + 61 s'étaient formés. Cette valeur est une limite inférieure, car les produits 60 et 61 ne sont pas stables dans les conditions d'irradiations.

Détermination de la stabilité photochimique de 60 (syn)
et 61 (anti).

La prolongation de l'irradiation à 254 nm du mélange 2:1 de 60 et 61 dans l'acétone conduit à la décomposition progressive des deux photoproduits sans que leur proportion ne change.

Cependant, pour être sûr qu'il ne s'agit pas d'un équilibre photostationnaire et que 60 (syn) et 61 (anti) ne s'interconvertissent pas parallèlement à leur dégradation, des solutions 0,008 M de 60 et 61 dans l'acétone ont été irradiées chacune séparément à 254 nm, et sous contrôle attentif par CGL. Aucune interconversion n'a été détectée.

d) Irradiation directe de (+)-57.

La substance utilisée pour cette expérience présente les propriétés optiques suivantes :

$$[\alpha]_{436}^{22} = +520^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

pureté énantiomérique (54 ± 3)%.

DR }
DC } voir p. 35

Une solution de cette substance (633 mg, 3,01 mmoles) dans 50 ml de MeOH a été irradiée à 254 nm pendant 23 heures ; après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne (benzène-acétate d'éthyle 4:1) a fournit (-)-59 (56 mg), tandis que 274 mg de (+)-57 étaient récupérés. La double répétition des mêmes opérations a permis de recueillir finalement 74,5 mg de (-)-59 et 11 mg (+)-57 mélangé à 60 et 61. (+)-57 a été purifié par CGL et sa pureté énantiomérique remesurée : (54 ± 3)%. (-)-59 a été purifié par chromatographie sur colonne (benzène-acétate d'éthyle 4:1) : 59 mg (9,3% de rendement) ont été recueillis.

$$[\alpha]_{436}^{22} = -147^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

pureté énantiomérique (54 ± 3)%.

DR }
DC } voir p. 37

e) Irradiation sensibilisée de (-)-59.

La substance de l'expérience précédente (46 mg, 0,22 mmole), dissoute dans 18 ml d'acétone, a été irradiée à 254 nm pendant 102 min. Après évaporation du solvant, le résidu a été chromatographié sur colonne (benzène-acétate d'éthyle) : 1,7 mg de (-)-59 ont été recueillis comme première fraction :

$[\alpha]_{436}^{22} = -112^{\circ}$ ($c = 0,17$, CHCl_3).
pureté énantiomérique (42 ± 3)%.

8,6 mg d'un mélange 2:1 de (-)-60 (syn) et (-)-61
(anti) ont été obtenus comme seconde fraction :
 $[\alpha]_{436}^{22} = -25^{\circ}$ ($c = 0,2$, CHCl_3).

La détermination des puretés énantiomériques a été effectuée par RMN du mélange en présence de $\text{Pr}^{\text{III}}(\text{TFC})_3$:

(-)-60 : pureté énantiomérique (48 ± 3)%.

(-)-61 : " " (48 ± 3)%.

Afin d'enregistrer les courbes d'DR et de DC (voir p. 38), (-)-60 (syn) et (-)-61 (anti) ont été séparés par CGL (15% SE 30) à 180° .

RESUME

Ce travail a été consacré à la synthèse, au dédoublement et à la photochimie de la cyclohex-3-enone 59, et en particulier à l'étude du mécanisme du réarrangement oxa-di- Π -méthane (ODPM), qui conduit aux produits 60 (syn) et 61 (anti).

La cyclohexénone (-)-59 est un modèle destiné à différencier les trois mécanismes principaux couramment invoqués pour le réarrangement ODPM, à savoir:

(i) clivage en α de la cétone produisant un diradical achiral qui se recombine en produits syn et anti racémiques;
(ii) un autre mécanisme par étapes faisant intervenir un (ou des) intermédiaire(s) diradicalaire(s) issu(s) d'une liaison initiale entre le carbonyle et le carbone β et fournissant les produits syn et anti avec la même configuration du C-1 ; (iii) une cycloaddition concertée $\sigma_a^2 + \pi_a^2$ conduisant aux produits syn et anti de configuration opposée du C-1.

Les produits formés par le mécanisme concerté (iii) devraient conserver la pureté énantiomérique du composé de départ, tandis que par le processus du type (ii), une racémisation partielle pourrait (mais pas nécessairement)

être observée dans les produits syn et anti, selon le degré de stéréosélectivité des étapes impliquées.

Les deux produits (syn et anti) de l'irradiation sensibilisée de (-)-59 se sont trouvés avoir essentiellement conservé la pureté énantiomérique au cours du réarrangement et avoir la même configuration du C-1 : ceci élimine, comme chemin réactionnel du réarrangement, le clivage α (mécanisme i) entièrement, et la cycloaddition concertée (mécanisme iii) au moins pour le produit majeur, pour la formation duquel seul un mécanisme par étapes du type (ii) peut rendre compte (et il se peut tout aussi bien pour la formation des deux produits).

Après l'irradiation, la substance de départ a montré une légère racémisation, reflétée par les deux produits du réarrangement, et qui peut être attribuée à une réaction de clivage-recombinaison en α de la cétone insaturée : ce processus concurrent du réarrangement ODPM provoque l'épimérisation du carbone asymétrique.

BIBLIOGRAPHIE.

- [1] S.S.Hixson, P.S. Mariano & H.E. Zimmerman, Chem. Rev. 73, 543 (1973). Revue sommaire de la plupart de travaux antérieurs à 1973.
- K. Schaffner, Pure Appl. Chem. 33, 329 (1973).
- K. Schaffner, Tetrahedron, 32, à paraître (1976).
- K.N. Houk, Chem. Rev., à paraître (1976).
- [2] a) R.C. Cookson & N.S. Wariyar, H. Chem. Soc. 3202 (1956).
b) H. Labhart & Wagnière, Helv. Chim. Acta, 42, 2219 (1959).
- [3] a) R.C. Cookson & S. Mackenzie, J. Chem. Soc., 423 (1961).
b) A. Moscovitz, K. Mislow, M.A.V. Glass & C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., 84, 1945 (1962).
E. Bunnenberg, C. Djerassi, K. Mislow & A. Moskowitz, J. Amer. Chem. Soc., B, 84, 5003 (1962).
c) D.E. Bays, R.C. Cookson & S. Mackenzie, J. Chem. Soc. B, 215 (1967).
D.E. Bays & R.C. Cookson, J. Chem. Soc., B, 226 (1967).
- [4] a) R.C. Cookson & N.R. Rogers, J. Chem. Soc. Perkin I, 1037 (1974).
b) P.S. Engel & M.A. Schexnayder, J. Amer. Chem. Soc., 97 145 (1975).

- [5] G. Büchi & E.M. Burgess, J. Amer. Chem. Soc., 82, 4333 (1960).
- [6] a) D.I. Schuster, M. Axelrod & J. Auerbach, Tetrahedron Lett., 1911 (1963).
b) R. Criegee & H. Furrer, Chem. Ber., 97, 1949 (1964).
c) P. Eaton, Tetrahedron Lett., 3695 (1964).
d) R.G. Carlson & J.H. Bateman, Tetrahedron Lett., 4151 (1967).
e) W.F. Erman & H.C. Ketschmar, J. Amer. Chem. Soc., 89, 3842 (1967).
- [7] a) E.F. Kiefer & R.G. Carlson, Tetrahedron Lett., 1617 (1967).
b) W.C. Dauben, M.S. Kellog, J.I. Seeman & W.A. Spitzer, J. Amer. Chem. Soc., 92, 1786 (1970).
- [8] L.P. Tenney, D.W. Boykin Jr. & R.E. Lutz, J. Amer. Chem. Soc., 88, 1835 (1966).
- [9] R. Srinawasan, J. Amer. Chem. Soc., 82, 775 (1960).
N.C. Yang, M. Nussim & D.R. Coulson, Tetrahedron Lett., 1525 (1965).
- [10] J.R. Williams & H. Ziffer, Chem. Commun., 194 (1967).
- [11] J.R. Williams & H. Ziffer, Chem. Commun., 469 (1967).
- [12] J.R. Williams & H. Ziffer, Tetrahedron, 24, 6725 (1968).

- [13] a) D.E. Poel, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Chimia*, 20, 110 (1966).
- b) E. Pfenninger, D.E. Poel, C. Berse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, 51, 772 (1968).
- [14] a) W.G. Dauben, K. Koch, O.L. Chapman & S.L. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 1768 (1961).
- b) B. Nann, D. Gravel, R. Schorta, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, 46, 2473 (1963).
- c) B. Nann, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, 48, 1680 (1965).
- d) H.E. Zimmerman & J.M. Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 4036 (1964).
- e) H.E. Zimmerman, R.D. Rieke & J.R. Scheffer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 2033 (1967).
- f) T. Matsuura & K. Ogura, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 3850 (1967).
- g) D.A. Plank & J.C. Floyd, *Tetrahedron Lett.* 50, 4811 (1971).
- [15] a) E. Baggiolini, K. Schaffner & O. Jeger, *Chem. Commun.*, 1103 (1969).
- b) H. Hart, R.K. Murray Jr. & G.D. Appleyard, *Tetrahedron Lett.*, 4785 (1969).
- c) J. Ipaktschi, *Tetrahedron Lett.*, 2153 (1969).

- [16] M.A. Schexnayder & P.S. Engel, *Tetrahedron Lett.*, 1153 (1975) et réf. citées dans cet article ; P.S. Engel & M.A. Schexnayder, *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 145 (1975).
- [17] K.N. Houk, D.J. Northington & R.E. Duke Jr, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 6233 (1972).
- [18] a) S. Domb, G. Bozzato, J.A. Saboz & K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta*, 52, 2436 (1969).
b) A. Knott & J.M. Mellor, *Tetrahedron Lett.*, 1829 (1970).
- [19] a) J. Gloor, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1864 (1971).
b) J. Gloor & K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta*, 57, 1815 (1974).
- [20] P.S. Engel, M.A. Schexnayder, H. Ziffer & J.I. Seeman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 924 (1974).
- [21] H.U. Gonzenbach, K. Schaffner, B. Blank & H. Fischer, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1741 (1973).
- [22] H. Sato, N. Furutachi & K. Nakanishi, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 2150 (1972).
- [23] R.L. Coffin, R.S. Givens & R.G. Carlson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 7554 (1974).
- [24] R. Hoffmann & R.B. Woodward, *Accounts Chem. Res.*, 1, 17 (1968); R.B. Woodward & R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, 81, 797 (1969) ; *Angew. Chemie Intnat. Ed.*, 8, 781 (1969).

- [25] R.S. Givens & W.F. Oettle, Chem. Commun., 1164 (1969).
- [26] H.E. Zimmerman & G.L. Grunenwald, J. Amer. Chem. Soc., 88, 183 (1966) et les publications ultérieures de H.E. Zimmerman.
- [27] O.P. Strausz, P.J. Kozak, G.N.C. Woodall, A.G. Sherwood & H.E. Grunning, Can. J. Chem., 46, 1317 (1968).
- [28] R.S. Givens & W.F. Oettle, J. Amer. Chem. Soc., 93, 3963 (1971).
- [29] S. Domb & K. Schaffner, Helv. Chim. Acta, 53, 677 (1970).
- [30] J.I. Seemann & H. Ziffer, Tetrahedron Lett., 4413 (1973).
- [31] C.H. DePuy, H.L. Jones & D.H. Gibson, J. Amer. Chem. Soc., 94, 3924 (1972).
- [32] W.G. Dauben & W.I. Wipke, Pure Appl. Chem., 9, 539 (1964).
- [33] H. Sato, K. Nakanishi, J. Hayashi & Y. Nakadaira, Tetrahedron, 29, 275 (1973).
- [34] C.J.V. Scanio & L.P. Hill, Synthesis 12, 651 (1970).
- [35] E. Baggiolini, H.P. Hamlow & K. Schaffner, J. Amer. Chem. Soc., 92, 4906 (1970) ; L.S. Minkler, A.S. Hussey & R.H. Baker, J. Amer. Chem. Soc., 78, 1009 (1956).
- [36] C.W. Jefford, R. Mc Creadie, P. Muller & P. Pfyffer, J. Chem. Ed. 50, 181 (1973).
- [37] R.B. Woodward, T.P. Kohmann & C.G. Harris, J. Amer. Chem. Soc., 63, 120 (1964).
- [38] E. Touboul & G. Dana, Bull. Soc. Chim., 2269 (1974).

- [39] a) H.L. Goering, J.N. Eikenberry & G.S. Koerner, J. Amer. Chem. Soc., 93, 5913 (1971).
- b) R.V. Ammon & R.D. Fischer, Angew. Chemie Internat. Ed. II, 675 (1972).
- [40] a) P. Crabbé, Application de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique, Gauthier-Villars - Paris (1968).
- b) Fundamental aspects and recent development in optical rotatory dispersion and circular dichroism, Ed. F. Ciardelli & P. Salvadori, Heydens & Sons Ltd., (1973).
- [41] a) J. Joska, J. Fajkoš & F. Šorm, Coll. Czech. Chem. Comm. 25, 1086 (1960).
- Je remercie le Dr J. Kalvoda, Ciba-Geigy pour l'envoi d'un échantillon de 17 β -Hydroxy-17 α -méthyl-B-norandrost-4-en-3-one.
- b) R. Binder & H. Wehrli, Helv. Chim. Acta, 51, 1989 (1968). Un échantillon de 3,19-Dioxo-17 β -acétoxy- Δ^4 -androstène, nous a été remis par le Dr W. Graf, EPF, Zürich, que je remercie vivement.
- c) L. Velluz & M. Legrand, Angew. Chem. 77, 844 (1965) et référence [40a].
- [42] C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein, Tetrahedron, 21, 163 (1965) ; K. Schaffner & E. Snatzke, Helv. Chim. Acta, 48, 347 (1965).

- [43] a) C. Djerassi, R. Riniker & B. Riniker, J. Amer. Chem. Soc. 78, 6377 (1956).
b) T. Norin, Acta Chem. Scand., 17, 738 (1963).
- [44] W. Amrein, J. Gloor & K. Schaffner, Chimia, 28, 185 (1974).
- [45] R.J. Chambers & B.A. Marples, Tetrahedron Lett., 3747 (1974).
- [46] W.G. Dauben & G.H. Berezin, J. Amer. Chem. Soc., 89, 3449 (1967).
- [47] J.P. Pete, Bull. Soc. Chim., 357 (1967).
- [48] I.M. Larsson, travaux inédits.

Imprimé par Médecine et Hygiène — Genève — Suisse

